

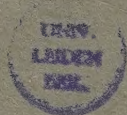
Aus dem Institut für Toxikologie und Embryonalpharmakologie der Freien Universität Berlin
Geschäftsführender Direktor: Professor Dr. Diether Neubert

Embryotoxische Wirkung von Hydroxyharnstoff und einem
Gestagen/Östrogen-Präparat bei der Ratte

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von Beate Tiemann-Marowski, geb. Tiemann
aus Berlin

1983





Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546607_0012

Aus dem Institut für Toxikologie und Embryonalpharmakologie der Freien Universität Berlin
Geschäftsführender Direktor: Professor Dr. Diether Neubert

**Embryotoxische Wirkung von Hydroxyharnstoff und einem
Gestagen/Östrogen-Präparat bei der Ratte**

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von Beate Tiemann-Marowski, geb. Tiemann
aus Berlin
1983

Referent: Prof. Dr. D. Neubert

Korreferent: Prof. Dr. F. Neumann

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 10.2.1983

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. Einleitung	5
2. Zielsetzung der Arbeit und verwendete Pharmaka	5
3. Methodik	6
3.1. Versuchstiere	6
3.2. Herstellung der Lösungen, Applikationsart und -zeit	7
3.3. Gewinnung und Untersuchung der Feten	7
3.4. Versuchsansatz	8
3.5. Auswertung der Kontrollen und Lösungsmittelkontrollen	9
4. Ergebnisse und Diskussion	10
4.1. Äußere Beurteilung der Feten	10
4.2. Auswertung des embryoletalen Effektes	16
4.3. Gewichtsverminderung der Feten, als Zeichen der Retardierungen	19
4.4. Skelett-Abnormitäten	20
4.4.1. Definition der Abnormitäten	21
4.4.2. Einzelbeispiele für Retardierungen am Skelett	22
4.4.3. Einzelbeispiele für Variationen am Skelett	29
4.4.4. Einzelbeispiele für Malformation minor am Skelett	30
4.4.5. Einzelbeispiele für Malformation major am Skelett	30
4.4.6. Statistische Auswertung der Retardierungen am Skelett nach Applikation von Hydroxyharnstoff	35
4.4.7. Statistische Auswertung der Variationen am Skelett nach Applikation von Hydroxyharnstoff	39
4.4.8. Statistische Auswertung der Mißbildungen am Skelett nach Applikation von Hydroxyharnstoff	40
4.4.9. Statistische Auswertung der Malformation minor am Skelett nach Applikation von Hydroxyharnstoff	42
4.4.10. Statistische Auswertung der Malformation major am Skelett nach Applikation von Hydroxyharnstoff	43
4.4.11. Statistische Auswertung der Retardierungen am Skelett nach Applikation von CUMORIT	45
4.4.12. Statistische Auswertung der Variationen am Skelett nach Applikation von CUMORIT	46

4.4.13.	Statistische Auswertung der Mißbildungen am Skelett nach Applikation von CUMORIT	47
4.4.14.	Statistische Auswertung der Malformation minor am Skelett nach Applikation von CUMORIT	49
4.4.15.	Statistische Auswertung der Malformation major am Skelett nach Applikation von CUMORIT	49
5.	Schlußfolgerungen	51
6.	Zusammenfassung	53
7.	Literaturverzeichnis	55
8.	Anhang	
8.1.	Tabellen	57
8.2.	Kurven	88
9.	Lebenslauf	

1. EINLEITUNG

Weibliche Sexualhormone wurden bis vor einigen Jahren noch häufig während der Schwangerschaft appliziert. Nach Angaben der prospektiven Studie der Deutschen Forschungsgemeinschaft¹ („Schwangerschaftsverlauf und Kindesentwicklung“) erhielten 23 % der in der Studie erfaßten Frauen weibliche Sexualhormone im ersten Trimenon. Die Gabe erfolgte aus diagnostischen Gründen – als hormoneller Schwangerschaftstest – oder zur Behandlung eines Abortus imminens.

Trotz dieser massiven Exposition in der Schwangerschaft finden sich in der Literatur nur wenige Publikationen zu dem teratogenen Potential durch derartige Östrogene oder Gestagene im Tierexperiment. Dies ist verständlich, da die Östrogene – offenbar im Gegensatz zu ihrem Verhalten beim Menschen – bei einigen Tierspezies ein ausgeprägtes embryoletales Potential aufweisen. Dies gilt für die üblichen Laborversuchstiere wie Maus, Ratte und Kaninchen. Bei einem üblichen reproduktionstoxikologischen Routinetest (Gabe vom Tag 6 bis Tag 15 der Schwangerschaft) können nicht einmal die Dosen angewendet werden, die zahlenmäßig der beim Menschen pro kg applizierten Menge entsprechen.

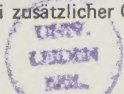
2. ZIELSETZUNG DER ARBEIT UND VERWENDETE PHARMAKA

Es war daher die Zielsetzung der vorliegenden Arbeit zu versuchen, ob durch die Gabe von Östrogen/Gestagen an nur einem Tag der Schwangerschaft die pränatale Mortalität soweit gesenkt werden kann, daß eine Abschätzung des teratologischen Potentials gelingt. Ausgewählt wurde für diese Versuche die Ratte – eine bevorzugte Spezies für teratologische Routineuntersuchungen –, die auch auf „unspezifische“ Reize nicht so überempfindlich reagiert wie die Maus.

Die Gabe der Substanzkombination erfolgte am Tag 11 der Schwangerschaft, also zum Zeitpunkt der späten Organogenese, das heißt während der empfindlichen Phase.

Ausgewählt wurde das Kombinationspräparat Ostradiolbenzoat/Progesteron, da diese Kombination medizinisch in der Form von CUMORIT SIMPLEX auch beim Menschen (bis 1978 unter dem Namen DUOGYNON) angewandt wurde und weil wir die Versuche nicht durch die Benutzung synthetischer Hormone zusätzlich komplizieren wollten.

Da wir uns in unserem Institut eingehend mit der Wirkung von Pharmakon-Kombinationen beschäftigt hatten, lag es nahe, weiterhin zu versuchen, ob ein eventueller „unterschwelliger“ teratogener Effekt der weiblichen Sexualhormone bei zusätzlicher Gabe von einem bekannten



Teratogen verstärkt werden kann. Auf diese mögliche überadditive Wirkung machten S. HARKERT und Th. v. KREYBICH in einer tierexperimentellen Arbeit aufmerksam.²

Als bekanntes Teratogen benutzten wir Hydroxyharnstoff, der bereits 1869 von DRESLER und STEIN synthetisiert wurde und in die große Klasse der Cytostatica gehört. Hydroxyharnstoff greift in die DNA-Synthese ein, indem er die Reduktion von Ribosenucleosiddiphosphat verhindert. Für diesen Reaktionsschritt ist das Enzym Ribonucleosiddiphosphat-Reduktase verantwortlich, auf welches Hydroxyharnstoff direkt einwirkt.³

Die in dieser Arbeit wiedergegebenen Ergebnisse der teratologischen Untersuchungen des Östradiolbenzoat/Gestagen-Präparates und des Hydroxyharnstoffs sollten als Grundlage zusätzlicher Untersuchungen dienen.

Diese weiterführende Arbeit der Kombination der beiden Präparate wurde von Frau Mechtild Wenk⁴ durchgeführt.

Die Auswertung der Kontroll- und Lösungsmittelkontrollgruppen sind gemeinsamer Bestandteil beider Arbeiten.

3. METHODIK

3.1. Versuchstiere

Für den Versuch wurden schwangere Ratten des Stammes Wistar (Bor: WISW [SPFTNO]) verwendet. Diese wogen im Durchschnitt 220 g am Tag 11 der Gestation.

Als Futter erhielten die Tiere ALTROMIN® Nr. 1324. Sie hatten Zugang zu Leitungswasser.

Die Raumtemperatur betrug $22 \pm 1^\circ \text{Celsius}$ und die Luftfeuchtigkeit 50–60 %.

Die Tiere wurden in einem Hell- (9.00–20.00 Uhr) und Dunkel-Rhythmus gehalten und in Dunkelheit, in der Zeit von 6.00–9.00 Uhr, gepaart.

Die erfolgte Paarung wurde mit einem positiven Spermiennachweis im Scheidenabstrich nachgewiesen. Die tatsächliche Schwangerschaftsrate betrug bei positivem Scheidenabstrich 80–90 %.

Als Tag 0 bezeichnen wir den 24-Stunden-Zeitraum von positivem Spermiennachweis bis zum darauffolgenden Tag 9.00 Uhr.

3.2. Herstellung der Lösungen, Applikationsart und -zeit

HYDROXYUREA wurde von der Firma Serva, Chargen-Nr. 25435, bezogen.

Die Lösungen wurden jeweils frisch hergestellt. Für die Herstellung wurde destilliertes Wasser verwendet. Es wurden Dosierungen von 200 mg, 300 mg, 350 mg, 400 mg, 450 mg und 550 mg jeweils pro kg Tier hergestellt.

Verabreicht wurde diese Substanz am Tag 11 der Schwangerschaft und zwar 0,5 ml pro 100 g Tier i.p.

Als Gestagen/Östrogen-Kombinations-Präparat benutzten wir das CUMORIT SIMPLEX der Firma Schering. Eine Spritzampulle enthält in 1 ml 50 mg Progesteron und 3 mg Östradiolbenzoat, gelöst in Rizinusöl und Benzylbenzoat im Verhältnis 6:4.

Bei unseren Dosisangaben geben wir jeweils der Einfachheit halber nur den Progesteronanteil des CUMORITS an. In den Tabellen verwenden wir CUMORIT. Getestet wurden Dosen von 0,0625 mg, 0,125 mg, 0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg, 1,5 mg jeweils pro kg Tier. Verdünnt wurden die Ampullen mit einem Rizinusöl-Benzylbenzoat-Gemisch (Verhältnis 6:4) von der Firma Schering, Chargen-Nr. 12088060680. Die Substanzen wurden jeweils am Tag 11 der Schwangerschaft morgens zwischen 9 und 10 Uhr (und zwar 0,1 ml der Lösung pro 100 g Tier) subkutan appliziert.

Gewählt wurde der Tag 11 der Schwangerschaft, weil diese Phase der Organogenese noch empfindlich gegenüber Teratogenen ist.

Der Tag 11 der Schwangerschaft entspricht bei der Ratte etwa dem Entwicklungsstadium des menschlichen Embryos in der 4. Woche post conceptionem, also der 6. Woche nach dem 1. Tag der letzten Menstruation. Zu dieser Zeit wurde auch ein hormoneller Schwangerschaftstest beim Ausbleiben der Regelblutung oft durchgeführt.

Neben völlig unbehandelten Tieren wurden noch schwangere Tiere mit dem Lösungsmittel Rizinusöl-Benzylbenzoat (Verhältnis 6:4 – bezogen von der Firma Schering, Chargen-Nr. 12088060680) behandelt. Injiziert wurde 0,1 ml der Lösung pro 100 g Tier, ebenfalls am Tag 11 der Schwangerschaft.

Insgesamt wurden 432 Tiere behandelt, von denen 366 schwanger waren. 2.211 Feten wurden gewonnen und ausgewertet.

3.3. Gewinnung und Untersuchung der Feten

Die Muttertiere wurden am Tag 21 der Schwangerschaft dekapitiert, und die Feten wurden durch eine sofort folgende Sectio gewonnen. Es wurden die Resorptionen, sowie die An-

zahl der lebenden Feten, festgestellt.

Die Feten wurden ohne Eihäute und Plazenta gewogen.

Nach dem Wiegen und der äußeren Begutachtung wurden die Tiere mindestens eine Woche in 4%iger Formaldehydlösung fixiert. Anschließend wurden die Feten mit Wasser gespült und die Bauch- und Thoraxeingeweide nach einem Bauchschnitt vorsichtig mit Hilfe einer Pinzette entfernt, ebenso das Nackenfett nach Entfernung der Haut. Danach kamen die Feten für eine Woche in eine Äther-Alkohol-Lösung (1:3). Nach dieser Woche mußten die Feten, wieder gewaschen und in Wasser aufbewahrt, für 24 Stunden offen stehen bleiben. Nun erst folgte der eigentliche „Aufhellungsvorgang“, wozu 10%ige Kalilauge und 0,3%ige wässrige Alizarinlösung benutzt wurde. Diese Lösung mußte mehrmals erneuert werden, und zwar so lange, bis die einzelnen Knochen der Tiere gut angefärbt waren.

Anschließend wurden die Feten wieder mit Wasser gespült und für einige Stunden mit 1 Teil Benzylalkohol, 2 Teilen Äthanol und 2 Teilen Glycerin übergossen. Nach dem Abgießen dieser Lösung wurden die Tiere in Glycerin aufbewahrt.

Bei der Beurteilung des Skeletts wurde in folgender Reihenfolge vorgegangen: Hirnschädel, Schulterregion, Obere Extremität, Rippen, Wirbelsäule, Schwanz, Untere Extremität, Beckengürtel. Wenden des Feten und Befunderhebung von: Sternum, Hyoid, Gaumen und Gesichtsschädel.

3.4. Versuchsansatz

Bei der Gabe von Pharmaka am Tag 11 der Schwangerschaft wurden sowohl für die Östradiolbenzoat/Gestagen-Kombination als auch für den Hydroxyharnstoff die Dosis-Wirkungs-Beziehung analysiert. Ausgewertet wurden dabei:

1. der embryoletale Effekt, der seinen Ausdruck in der Anzahl der Resorptionen findet;
2. Retardierungen, das heißt eine Gewichtsverminderung der Feten am Tag der Sectio im Vergleich zu den Kontroll-Feten;
3. Anomalien der Knochenentwicklung, mangelnde oder fehlende Verknöcherungen.

Tabelle 1 (Seite 9) gibt die Anzahl der behandelten Muttertiere für die einzelnen Versuchsgruppen an, weiterhin die Anzahl der tatsächlich schwangeren Tiere, außerdem die Anzahl der durch Sectio gewonnenen und ausgewerteten Feten.

Zur Berechnung signifikanter Unterschiede nahmen wir für die Beurteilung der Gewichte den t-Test⁵. Den Chi-Quadrat-Test (Vierfeldertafel) benutzten wir für die Feststellung von signifikanten Unterschieden bei den numerisch und prozentual erstellten Versuchsergebnissen⁶. Statistisch signifikant heißt in dieser Arbeit $p < 0,05$. Für die Erstellung der Kurven legten wir das von PLATZEK⁷ entwickelte Verfahren zugrunde.

Tabelle 1:

Versuchsanordnung und Größe der Versuchsgruppen

Appliziertes Pharmakon/Dosis	Tag der Applikation	Art der Applikation	Anzahl der behandelten Tiere	Anzahl der schwangeren Tiere	Anzahl der Feten
Kontrolle			80	69	621
Lösungsmittel- kontrolle	Tag 11	s.c.	18	18	156
Hydroxyharnstoff (200 mg/kg)	Tag 11	i.p.	20	14	95
Hydroxyharnstoff (300 mg/kg)	Tag 11	i.p.	17	16	137
Hydroxyharnstoff (350 mg/kg)	Tag 11	i.p.	16	13	111
Hydroxyharnstoff (400 mg/kg)	Tag 11	i.p.	21	20	156
Hydroxyharnstoff (450 mg/kg)	Tag 11	i.p.	20	18	113
Hydroxyharnstoff (550 mg/kg)	Tag 11	i.p.	38	32	97
Cumorit (0,0625 mg/kg)	Tag 11	s.c.	17	10	87
Cumorit (0,125 mg/kg)	Tag 11	s.c.	15	9	54
Cumorit (0,25 mg/kg)	Tag 11	s.c.	21	15	109
Cumorit (0,5 mg/kg)	Tag 11	s.c.	45	34	221
Cumorit (1,0 mg/kg)	Tag 11	s.c.	29	27	144
Cumorit (1,5 mg/kg)	Tag 11	s.c.	75	71	110

3.5. Auswertung der Kontrollen und Lösungsmittelkontrollen

Bei dem Vergleich der Kontrollen zu den Lösungsmittelkontrollen zeigten sich sowohl bei der Beurteilung der Anzahl der Resorptionen (als Ausdruck einer möglichen Embryomortalität des Lösungsmittels Rizinusöl-Benzylbenzoat) als auch bei der Auswertung von Skelettanomalien keine signifikanten Unterschiede.

Eine Ausnahme bildete die signifikante Zunahme ($p < 0,01$) der Verwachsungen des Oozygomaticums bei den mit dem Lösungsmittel behandelten Tieren. Auch bei der näheren Untersuchung der Mittelgewichte der Feten zeigte sich, daß der Wert bei den Lösungsmittelkontrollen (4,70 g) signifikant ($t = 4,3$) höher lag als bei den unbehandelten Kontrolltieren (4,80 g). Diesen Unterschied von 2 % erachten wir jedoch nicht als biologisch relevant.

Eine vergleichende Tabelle der Wurfdaten (Tabelle 1A) und eine Aufstellung aller von uns ausgewerteten Abnormitäten bei den Kontrollen und Lösungsmittelkontrollen befindet sich im Anhang (Tabelle 2 und 3).

In der weiteren Arbeit werden die Kontrollen und Lösungsmittelkontrollen gemeinsam aufgeführt (Tabelle 3A und 3B) und den behandelten Tieren gegenübergestellt.

4. ERGEBNISSE UND DISKUSSION

4.1. Äußere Beurteilung der Feten

Bei der äußeren Inspektion der Feten fiel sowohl bei den mit Hydroxyharnstoff als auch bei den mit CUMORIT behandelten Tieren ein deutlicher Minderwuchs auf.

Bei den mit 1,5 mg/kg CUMORIT behandelten Tieren entspricht das durchschnittliche Fetengewicht am Tag 21 vergleichsweise der Fetengröße eines unbehandelten Tieres am Tag 19 (Bild 1/1A und Bild 2).

Ebenso zeigt sich bei den mit Hydroxyharnstoff behandelten Tieren bei steigender Dosierung eine Größenverminderung der Feten. Am deutlichsten zum Ausdruck kommt dieser Effekt bei den mit 550 mg/kg Hydroxyharnstoff behandelten Tieren.

Bild 3 zeigt einen Rattenfetus nach Applikation von 550 mg/kg Hydroxyharnstoff am Tag 11 der Schwangerschaft (Sectio Tag 21).

Weiterhin sahen wir bei den hohen Dosen von Hydroxyharnstoff folgende äußere Auffälligkeiten:

1. gespaltene Unterlippe (Bild 4);
2. kleine, auffallend runde Köpfe mit kurzer Nase;
3. Fehlstellung der Extremitäten;
4. Fehlen oder eine Verkürzung des Schwanzes (Bild 6);
5. Nabelbrüche (Bild 5);
6. ausgedehnte Ödeme (Bild 6).

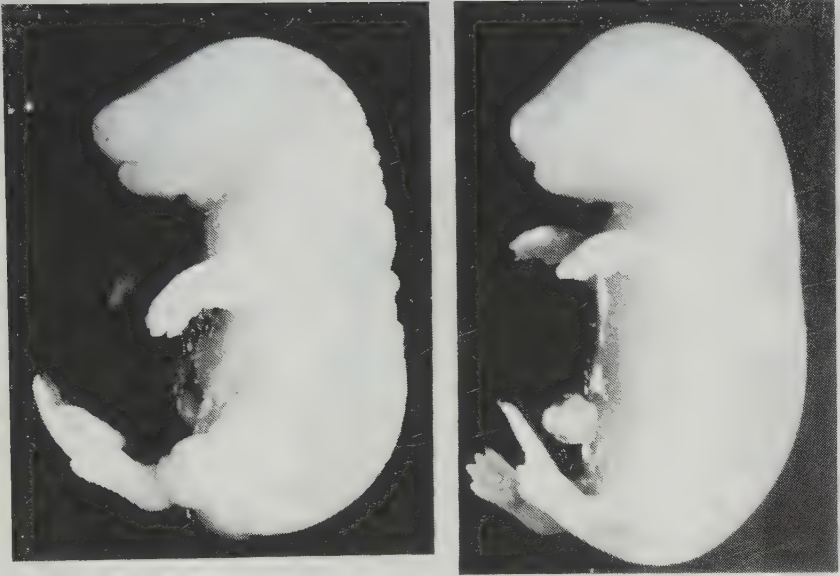
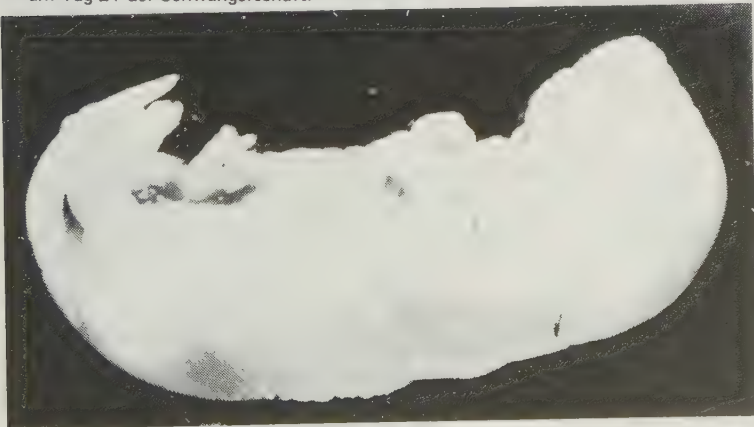


Bild 1 und 1A: Rattenfetus mit deutlichem Minderwuchs nach Applikation von 1,5 mg/kg CUMORIT am Tag 11 der Schwangerschaft (links). Auswertung des Tieres am Tag 21. Im Vergleich dazu ein Fetus am Tag 19 der Schwangerschaft (rechts).

Bild 2:

Unbehandelter Kontrollfetus
am Tag 21 der Schwangerschaft.



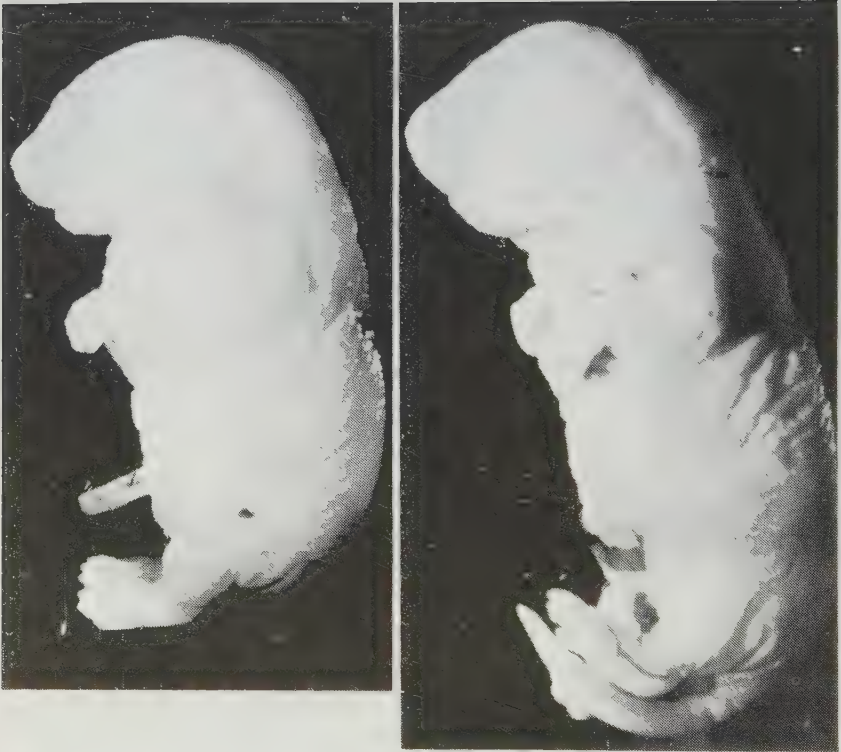
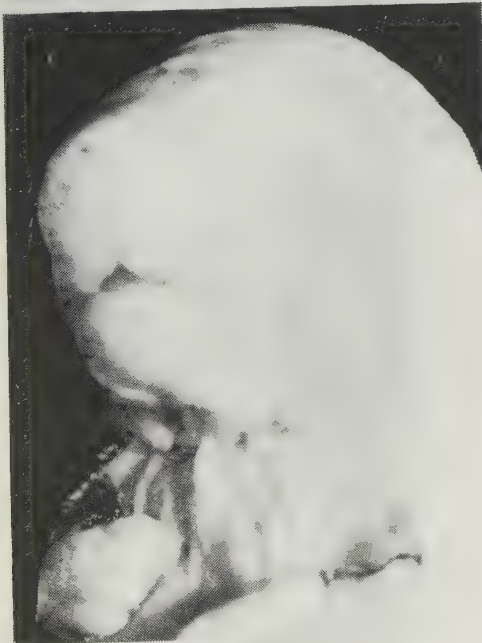


Bild 3: Rattenfetus nach Applikation von 550 mg/kg Hydroxyharnstoff am Tag 11 der Schwangerschaft; Sectio am Tag 21 (oben). Dagegen ein unbehandeltes Tier am Tag 21 der Schwangerschaft (unten). Der Größenvergleich zeigt einen deutlichen Minderwuchs des mit Hydroxyharnstoff behandelten Tieres.



Bild 4:

Unterlippenspalte bei einem Rattenfetus nach Applikation von 550 mg/kg Hydroxyharnstoff am Tag 11 der Schwangerschaft (Auswertung am Tag 21 der Schwangerschaft – oben).



Im Vergleich dazu ein unbehandelter Rattenfetus vom Tag 21 der Schwangerschaft (unten).



Bild 5:
Nabelbruch bei einem Rattenfetus
nach Applikation von 550 mg/kg
Hydroxyharnstoff am
Tag 11 der Schwangerschaft
(oben). Auswertung des Tieres am
Tag 21 der Schwangerschaft.



Ein Kontrolltier vom Tag 21
der Schwangerschaft (unten).



Bild 6:

Rattentfetus nach Applikation von 550 mg/kg Hydroxymarnstoff am Tag 11 der Schwangerschaft. Sectio und Auswertung des Tieres am Tag 21 der Schwangerschaft. Das Tier zeigt ausgedehnte Ödeme am ganzen Körper (oben). Zusätzlich ist ein stark verkürzter Schwanz zu sehen.



Unten ein unbehandeltes Tier am Tag 21 der Schwangerschaft.

4.2. Auswertung des embryoletalen Effektes

Der embryoletale Effekt findet seinen Ausdruck in der Anzahl der Resorptionen. Bei den Kontrolltieren fanden wir eine spontane Resorptionsrate von etwa 7 %. Das entspricht auch der allgemeinen Resorptionsrate von 4–8 %, die bei einem größeren Kontroll-Kollektiv über einen längeren Zeitraum in unserem Institut gefunden wurde.

Wir haben die Resorptionen je nach ihrer Größe in drei Gruppen unterteilt, da die Größe Rückschlüsse auf den Zeitpunkt des Fruchttodes zuläßt: Dabei unterscheiden wir die frühen Resorptionen, die bis stecknadelkopfgroß sind; die mittleren und späten Resorptionen sind größer als stecknadelkopfgroß bis hin zum abgestorbenen Feten.

Wir haben die mittleren und späten Resorptionen in der Auswertung zusammengefaßt, da diese zeitlich nach der Medikamentenapplikation entstanden sind, während die frühen Resorptionen nicht auf das Pharmakon zurückzuführen sind.

In den Tabellen 4 und 5 (Seite 17 und 18) sind die Anzahlen der Keimanlagen (= Implantationen) der lebenden Feten und der Resorptionen für die mit Hydroxyharnstoff und für die mit CUMORIT behandelten Tiere zusammengefaßt. Weiterhin finden sich in den Tabellen die Mittelwerte mit der Standardabweichung für die Implantationen, die lebenden Feten und die Resorptionen pro Wurf.

Sowohl bei den mit Hydroxyharnstoff wie auch bei den mit CUMORIT behandelten Tieren zeigte sich bei steigender Dosierung eine deutliche Zunahme des embryoletalen Effektes.

Die graphische Darstellung dieser Dosis-Wirkungs-Beziehung befindet sich im Anhang.

Dabei sind in der Abbildung 1 die gesamten – also frühe, mittlere und späte – Resorptionen der Hydroxyharnstoff-Gruppe dargestellt, in der Abbildung 2 die gesamten Resorptionen der CUMORIT-Gruppe. In der Abbildung 3 haben wir dann, aus den oben genannten Gründen, nur die mittleren und späten Resorptionen nach Applikation von Hydroxyharnstoff graphisch dargestellt. Die Abbildung 4 zeigt die mittleren und späten Resorptionen nach Applikation von CUMORIT.

Bei den Kurven der Resorptionen nach Applikation von Hydroxyharnstoff (Abbildung 1 und 3) fällt auf, daß die Anzahl der Resorptionen der mit 200 mg/kg Hydroxyharnstoff behandelten Tiere nicht in den Kurvenverlauf paßt. Einen Grund für die hohe Anzahl der Resorptionen in dieser Gruppe können wir nicht finden. Ähnlich verhält es sich bei den mit 0,125 mg/kg CUMORIT behandelten Tieren. Auch in dieser Gruppe sind die gefundenen Resorptionen vergleichsweise höher als in den anderen Gruppen. Auch hierfür können wir keine Erklärung finden.

Bei den Tieren, die mit CUMORIT behandelt wurden, zeigt sich ein signifikanter Unterschied (nach dem Chi-Quadrat-Test ermittelt) ab einer Dosierung von 0,125 mg/kg CUMORIT

Tabelle 4:

Wurfdaten (Hydroxyharnstoff)

	200 mg/kg	300 mg/kg	350 mg/kg	400 mg/kg	450 mg/kg	550 mg/kg	Kontrolle
	n %	n %	n %	n %	n %	n %	n %
Anzahl der Würfe	14	16	13	19	17	27	87
Würfe vollständig resorbiert				1	1	5	
Implantationsstellen	129	153	128	194	169	274	836
Würfe mit Resorptionen	13	9	8	14	14	27	34
Resorpt. ges. (ohne Würfe vollst. resorb.)	34 26,4*	16 10,5*	17 13,3*	38 19,6*	56 33,1*	177 64,6*	59 7,1*
Resorpt. mitte u. spät	33 25,6*	12 7,8*	15 11,7*	34 17,5*	51 30,2*	175 63,9*	40 4,8*
Lebende Feten	95	137	111	156	113	97	777
Mittelgewicht der Feten	4,72 g	4,52 g	4,38 g	3,86 g	3,60 g	3,32 g	4,78 g
Standardabweichung	± 0,26 g	± 0,39 g	± 0,40 g	± 0,35 g	± 0,38 g	± 0,28 g	± 3,10 g
„Runts“ (Gew. < 3,19 g)		2		12	16	34	1
Implantationen pro Wurf	9,2 (± 2,1)	9,6 (± 1,4)	9,8 (± 1,6)	10,2 (± 1,4)	9,9 (± 1,3)	10,1 (± 1,7)	9,6 (± 2,0)
Lebende Feten pro Wurf	6,8 (± 3,2)	8,6 (± 2,1)	8,5 (± 1,8)	8,2 (± 2,6)	6,6 (± 2,7)	3,6 (± 1,9)	8,9 (± 2,4)
Resorpt. ges. pro Wurf	2,4 (± 2,1)	1,0 (± 1,1)	1,3 (± 1,7)	2,0 (± 2,3)	3,3 (± 3,0)	6,6 (± 2,1)	0,7 (± 1,1)
Resorpt. mitte u. spät pro Wurf	2,3 (± 2,2)	0,7 (± 1,0)	1,1 (± 1,8)	1,8 (± 2,2)	3,0 (± 3,0)	6,5 (± 2,0)	0,5 (± 1,0)

* in % der Anzahl der Implantationen

Tabelle 5:
Wurfdaten (Cumorit)

	0,0625 mg/kg		0,125 mg/kg		0,25 mg/kg		0,5 mg/kg		1,0 mg/kg		1,5 mg/kg		Kontrolle	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Anzahl der Würfe	9		9		15		33		24		35		87	
Würfe vollständig resorbiert	1						2		3		36			
Implantationsstellen	91		74		140		327		257		373		836	
Würfe mit Resorptionen	3		7		13		28		23		35		34	
Resorpt. ges. (ohne Würfe vollst. resorb.)	4	4,4*	20	27,0*	31	22,1*	106	32,4*	113	44,0*	263	70,5*	59	7,1*
Resorpt. mitte u. spät	2	2,2*	14	19,0*	25	17,8*	100	30,6*	103	40,1*	261	70,0*	40	4,8*
Lebende Feten	87		54		109		221		144		110		777	
Mittelgewicht der Feten	4,73 g		4,83 g		4,50 g		4,51 g		4,51 g		3,69 g		4,78 g	
Standardabweichung	± 0,20 g		± 0,21 g		± 0,28 g		± 0,61 g		± 0,45 g		± 0,52 g		± 0,31 g	
„Runs“ (Gew. < 3,19 g)					1		3		2		15		1	
Implantationen pro Wurf	10,1 (± 0,9)		8,2 (± 2,7)		9,3 (± 2,3)		9,9 (± 2,2)		10,7 (± 2,2)		10,7 (± 2,0)		9,6 (± 2,0)	
Lebende Feten pro Wurf	9,7 (± 1,1)		6,0 (± 3,5)		7,3 (± 3,1)		6,7 (± 3,0)		6,0 (± 3,2)		3,1 (± 2,1)		8,9 (± 2,4)	
Resorpt. ges. pro Wurf	0,4 (± 0,7)		2,2 (± 2,4)		2,1 (± 2,1)		3,2 (± 2,7)		4,7 (± 3,3)		7,5 (± 2,6)		0,7 (± 1,1)	
Resorpt. mitte u. spät pro Wurf	0,2 (± 0,4)		1,5 (± 1,6)		1,7 (± 2,2)		3,0 (± 2,6)		4,3 (± 3,4)		7,5 (± 2,6)		0,5 (± 1,0)	

* in % der Anzahl der Implantationen

für die mittleren und späten Resorptionen gegenüber den Kontrollen. Dabei war $\chi^2 = 8,0$, das entspricht einem $p < 0,01$. Bei den mit H y d r o x y h a r n s t o f f behandelten Tieren zeigte sich eine signifikante Erhöhung der mittleren und späten Resorptionen ab einer Dosis von 350 mg/kg H y d r o x y h a r n s t o f f gegenüber der Kontrollgruppe. Dabei war $\chi^2 = 8,6$; das entspricht ebenfalls einem $p < 0,01$.

4.3. Gewichtsverminderung der Feten, als Zeichen der Retardierung

Die Durchschnittsgewichte der Feten am Tag der Entnahme (Tag 21) lassen sich aus den Tabellen 6 und 7 (Seite 20) entnehmen.

Sowohl bei den Feten der mit CUMORIT behandelten Tiere als auch bei den mit H y d r o x y h a r n s t o f f behandelten Tieren fällt die gleichmäßige Abnahme der Mittelgewichte bei steigender Dosierung auf. Bei den Feten der mit 550 mg/kg H y d r o x y h a r n s t o f f behandelten Tiere ist das Mittelgewicht um 30 % niedriger als bei den Kontrolltieren.

Nach der Gabe von CUMORIT liegt das Mittelgewicht der Feten um 21 % niedriger als bei den Kontrolltieren.

Wir überprüften die von uns festgestellten Mittelgewichte auf signifikante Unterschiede mit Hilfe des t-Tests. Dabei bezeichnen wir $p < 0,05$ als signifikant und $p < 0,0025$ als hoch-signifikant.

Es zeigte sich beim CUMORIT, daß ab 0,25 mg/kg eine signifikante Gewichtsreduzierung gegenüber den Kontrolltieren bestand. Das Mittelgewicht fiel bei 0,25 mg/kg CUMORIT auf 4,50 g, bei 1,5 mg/kg CUMORIT auf 3,69 g gegenüber den Kontrollfeten, die im Mittel 4,78 g wogen. Auch die Überprüfung der Mittelgewichte bei den verschiedenen Dosierungen untereinander zeigte eine signifikante Verminderung des Gewichtes zwischen den Dosierungen 0,125 mg/kg und 0,25 mg/kg CUMORIT sowie hoch-signifikante Verminderung zwischen den Dosierungen von 1,0 mg/kg und 1,5 mg/kg CUMORIT.

Bei 200 mg/kg H y d r o x y h a r n s t o f f zeigte sich bereits eine signifikante Gewichtsverminderung gegenüber den Kontrollfeten, die bei 300 mg/kg H y d r o x y h a r n s t o f f dann bereits hoch-signifikant war. Das Mittelgewicht der Feten fiel von 4,72 g bei 200 mg/kg H y d r o x y h a r n s t o f f auf 3,32 g bei 550 mg/kg H y d r o x y h a r n s t o f f, gegenüber den Kontrollfeten (4,78 g).

Auch zeigte die Überprüfung der Mittelgewichte von einer niedrigen Dosierung zu der nächst höheren Dosierung, daß die Unterschiede signifikant sind.

Tabelle 6:

Wurfdaten (Hydroxyharnstoff)

	200 mg/kg	300 mg/kg	350 mg/kg	400 mg/kg	450 mg/kg	550 mg/kg	Kontrolle
Lebende Feten	95	137	111	156	113	97	777
Mittelgewicht der Feten	4,72 g	4,52 g	4,38 g	3,86 g	3,60 g	3,32 g	4,78 g
Standardabweichung	± 0,26 g	± 0,39 g	± 0,40 g	± 0,35 g	± 0,38 g	± 0,28 g	± 0,31 g
„Runts“ (Gew. < 3,19 g)		2		12	16	34	1

Tabelle 7:

Wurfdaten (CUMORIT)

	0,0625 mg/kg	0,125 mg/kg	0,25 mg/kg	0,5 mg/kg	1,0 mg/kg	1,5 mg/kg	Kontrolle
Lebende Feten	87	54	109	221	144	110	777
Mittelgewicht der Feten	4,73 g	4,83 g	4,50 g	4,51 g	4,51 g	3,69 g	4,78 g
Standardabweichung	± 0,20 g	± 0,21 g	± 0,28 g	± 0,61 g	± 0,45 g	± 0,52 g	± 0,31 g
„Runts“ (Gew. < 3,19 g)			1	3	2	15	1

4.4. Skelett-Abnormitäten

Das dritte Kriterium, das wir für die Beurteilung der embryotoxischen Wirkung der von uns verabreichten Pharmaka herangezogen haben, war die Untersuchung des Skelettsystems

nach Aufhellung und Färbung mit Alizarinrot auf Abnormitäten mit Hilfe der Stereolupe (4fache Vergrößerung). Die Abnormitäten unterteilen wir in:

1. Retardierungen
2. Variationen
3. Malformationen
 - a) Malformationen minor
 - b) Malformationen major.

4.4.1. Definition der Abnormitäten

Gruppe 1: Als Retardierungen haben wir eine mangelhafte Ausbildung der Knochenstruktur und das Fehlen von einzelnen Ossifikationszentren bezeichnet. Dabei gingen wir davon aus, daß dieses Defizit in der Knochenentwicklung bei einem intrauterinen Verbleiben des Feten noch ausgeglichen worden wäre oder aber, daß das Jungtier diesen Rückstand in der Entwicklung aufgeholt hätte.

Gruppe 2: In die Gruppe der Variationen ordneten wir die Merkmale ein, die eine eindeutige Abweichung vom Normalbefund zeigten, aber keine Beeinträchtigung für das Tier darstellen würden, sondern eher als eine artspezifische Veränderung anzusehen sind. Diese Merkmale, die bis zu einem gewissen Maße auch bei den Kontrollfeten gefunden wurden, sind unter anderem wellige Rippen oder das Fehlen der 13. Rippe.

Wir haben im Laufe der Untersuchungen die Nomenklatur verändert, und wir würden die „welligen Rippen“ eher als vorübergehende (reversible), grobstrukturelle Abnormität bezeichnen. Diese Anomalie „verwächst“ sich postnatal.

Gruppe 3: Die „Malformation“ unterteilten wir zusätzlich in Malformation minor und major. Diese Einteilung ist willkürlich; jede Arbeitsgruppe muß ihre Einteilung definieren. Bei beiden Gruppen handelt es sich um eindeutige grobstrukturelle Abnormitäten, wobei die Malformationen minor von geringerem Ausmaß sind.

Wir haben zu den Malformationen minor folgende Veränderungen gerechnet: Verwachsungen, Spaltungen am Sternum, Verwachsungen des Os zygomaticums und asymmetrische Veränderungen an der Wirbelsäule.

Die Malformationen major sind nach unserer Nomenklatur schwerwiegendere Mißbildungen. In diese Gruppe fallen unter anderem Gaumenspalten, schwerste Veränderungen an der Wirbelsäule, Verbiegungen oder das völlige Fehlen von Knochen an den Extremitäten.

Wir haben die Feten, die Mißbildungen aufwiesen, nicht nur nach Malformationen minor und major unterteilt, sondern auch weiterhin unterteilt nach Feten mit mehr als drei Malformationen minor, mehr als drei Malformationen major, mehr als drei Malformationen minor

und major. Außerdem wurde eine Gruppe von den Tieren gebildet, die sowohl Mißbildungen als auch Retardierungen zeigten. Hiermit wollten wir erreichen, einen genaueren Überblick über den Schweregrad und das Ausmaß der Schädigung des einzelnen Feten innerhalb einer Gruppe zu bekommen.

In den Tabellen 8 und 9 (Seite 23 und 24) ist das Auftreten von Abnormitäten, unterteilt in Retardierungen, Variationen und Mißbildungen, zusammengefaßt.

Eine Zusammenfassung der Häufigkeit der Abnormitäten in den einzelnen Körperregionen für *H y d r o x y h a r n s t o f f* und CUMORIT findet sich im Anhang (Tabelle 10 und 11). Eine Übersicht über das Auftreten signifikanter Unterschiede zwischen behandelten Tieren und der Kontrollgruppe findet sich in Tabelle 9A (Seite 25).

Die Dosis-Wirkungs-Beziehung stellten wir graphisch dar. Für *H y d r o x y h a r n s t o f f* erstellten wir Dosis-Wirkungs-Kurven für aufgetretene Retardierungen (Abb. 5 im Anhang), Variationen (Abb. 6) und die Mißbildungen (minor und major; Abb. 7). Außerdem wurden für *H y d r o x y h a r n s t o f f* graphisch dargestellt: die Zunahme der Tiere mit mehr als 3 Mißbildungen von geringem Ausmaß (Abb. 8) und die Anzahl der Feten mit mehr als 3 schweren Mißbildungen (Abb. 9). Eine weitere Kurve zeigt die Dosis-Wirkungs-Beziehung bei Feten, die sowohl leichtere als auch schwerwiegendere Mißbildungen hatten (Abb. 10).

Für CUMORIT erstellten wir jeweils eine Kurve für die Retardierungen (Abb. 11), Variationen (Abb. 12) und die Mißbildungen (minor und major; Abb. 13). Alle 3 Dosis-Wirkungs-Kurven zeigen einen Anstieg, der im Gegensatz zu den Kurven von *H y d r o x y h a r n s t o f f* jedoch nicht so steil ausfällt.

Alle Kurven befinden sich im Anhang.

4.4.2. Einzelbeispiele für Retardierungen am Skelett

Im einzelnen haben wir folgende Retardierungserscheinungen am Skelettsystem bei den Feten registriert:

1. Am Schädel fielen besonders die mangelhaft ausgebildeten Knochenstrukturen des Os interparietale, Os supraoccipitale und des Os parietale auf, sowie eine vergrößerte Fontanelle (Bild 7).
2. Beim Sternum werteten wir das Fehlen von Knochenkernen als Retardierung.
3. An der Wirbelsäule fielen bei den ventralen Knochenkernen Einschnürungen auf, die dem Kern ein hantelförmiges (= trommelschlegelförmiges) Aussehen verliehen, dabei aber symmetrisch waren. Auch zwei symmetrische Ossifikationszentren anstelle eines ventralen Kernes sahen wir als Retardierung an, ebenso das Fehlen von ventralen Ossifikationszentren in der Halswirbelsäule (Bild 8).

Tabelle 8: Hydroxyharnstoff. Teratologische Gesamtbewertung; Aufteilung in Retardierungen; Variationen; Malformationen gesamt; Malformationen minor; Malformationen major

Anzahl der Feten	200 mg/kg n %	300 mg/kg n %	350 mg/kg n %	400 mg/kg n %	450 mg/kg n %	550 mg/kg n %	Kontrolle n %
O.B.	95	137	111	156	113	97	777
nicht O.B.	66 69,5	40 29,2	18 16,2				534 68,7
Feten mit Retardierungen	29 30,5	97 70,8	93 83,8	156 100,0	113 100,0	97 100,0	243 31,3
Feten mit Variationen	19 20,0	89 65,0	80 72,1	131 84,0	113 100,0	97 100,0	156 20,1
Feten m. Malform. gesamt	9 9,5	4 2,9	3 2,7	9 5,8	9 8,0	15 15,5	86 11,1
Malformation minor	6 6,3	50 36,5	70 63,1	153 98,1	112 99,1	97 100,0	65 8,4
Malformation major	5 5,3	48 35,0	68 61,3	149 95,5	107 94,7	96 99,0	61 7,9
> 3 Malform. minor	1 1,0	6 4,4	24 21,6	136 87,2	110 97,3	97 100,0	5 0,6
> 3 Malform. major		6 4,4	12 10,8	61 39,1	76 67,3	88 90,7	1 0,1
> 3 Malform. gesamt		13 9,5	32 28,8	100 64,1	91 80,5	97 100,0	1 0,1
Feten m. Retard. u. m. Variat.	2 2,1	3 2,2	2 1,8	8 5,1	9 8,0	15 15,5	37 4,8
Feten m. Retard. u. Malform. ges.	4 4,2	42 30,7	57 51,3	128 82,0	112 99,1	97 100,0	26 3,3
Feten m. Variat. u. Malform. ges.		3 2,2	2 1,8	9 5,8	9 8,0	15 15,5	7 0,9
Feten m. Malf. min. u. Malf. maj.		4 2,9	22 19,8	132 84,6	105 92,9	96 99,0	1 0,1
Feten m. Malf. min. u. Retard.	4 4,2	40 29,2	55 49,6	124 79,5	107 94,7	96 99,0	25 3,2
Feten m. Malform. minor u. Variat.		3 2,2	2 1,8	9 5,8	7 6,2	14 14,4	6 0,8
Feten m. Malform. major u. Variat.			1 0,9	8 5,1	9 8,0	15 15,5	1 0,1
Feten m. Malf. maj. u. Retard.		5 3,6	19 17,1	117 75,0	110 97,3	97 100,0	2 0,3

Tabelle 9:

Cumurit. Teratologische Gesamtbeurteilung; Aufteilung in Retardierungen; Variationen; Malformationen
gesamt; Malformationen minor; Malformationen major

	0,0625 mg/kg n %	0,125 mg/kg n %	0,25 mg/kg n %	0,5 mg/kg n %	1,0 mg/kg n %	1,5 mg/kg n %	Kontrolle n %
Anzahl der Feten	87	54	109	221	144	110	777
O.B.	61 70,1	43 79,6	57 52,3	95 43,0	47 32,6	13 11,8	534 68,7
nicht O.B.	26 29,9	11 20,4	52 47,7	126 57,0	97 67,4	97 88,2	243 31,3
Feten mit Retardierungen	17 19,5	3 5,6	39 35,8	100 45,2	77 53,5	89 80,9	156 20,1
Feten mit Variationen	10 11,5	8 14,8	15 13,8	49 22,2	38 26,4	72 65,4	86 11,1
Feten m. Malform. gesamt	1 1,1	2 3,7	24 22,0	59 26,7	49 34,0	70 63,6	65 8,4
Malformation minor		2 3,7	23 21,1	55 24,9	43 29,9	60 54,6	61 7,9
Malformation major	1 1,1		1 0,9	18 8,1	15 10,4	42 38,2	5 0,6
> 3 Malform. minor				2 1,0	4 2,8	14 12,7	1 0,1
> 3 Malform. major				13 5,9	3 2,1	24 21,8	
> 3 Malform. gesamt				15 6,8	10 6,9	37 33,6	1 0,1
Feten m. Retard. u. m. Variat.	2 2,3	1 1,8	8 7,3	30 13,6	30 20,8	65 59,1	37 4,8
Feten m. Retard. u. Malform. ges.			17 15,6	48 21,7	35 24,3	66 60,0	26 3,3
Feten m. Variat. u. Malform. ges.		1 1,8	4 3,7	23 10,4	17 11,8	55 50,0	7 0,9
Feten m. Malf. min. u. Malf. maj.				14 6,3	9 6,3	32 29,1	1 0,1
Feten m. Malf. min. u. Retard.			16 14,7	45 20,4	30 20,8	58 52,7	25 3,2
Feten m. Malform. minor u. Variat.	1 1,8		3 2,7	19 8,6	15 10,4	46 41,8	6 0,8
Feten m. Malform. major u. Variat.			1 0,9	18 8,1	9 6,2	40 36,4	1 0,1
Feten m. Malf. maj. u. Retard.			1 0,9	15 6,8	12 8,3	40 36,4	2 0,3

4. Auch am Becken kam es bei stark in der Entwicklung zurückgebliebenen Feten zum Fehlen von Knochenkernen. Dies sahen wir bei unseren Feten allerdings sehr selten.

5. An den Extremitäten sahen wir mangelhaft verknöcherte Ossifikationszentren als Retardierungsmerkmal an, das heißt die Metacarpalia beziehungsweise Metatarsalia waren als angelegt erkennbar, jedoch nur blaß oder punktuell anfärbbar. Diese Veränderung trat immer beidseits auf, daher ist sie in unseren Tabellen nur einmal aufgeführt, während wir sonst an den Extremitäten einseitig und beidseits aufgetretene Veränderungen unterschieden und getrennt auflisteten.

Tabelle 9A:

Berechnung der Signifikanz eines Unterschiedes von Cumorit gegenüber Kontrollen

Feten mit Retardierungen:	0,25 mg/kg Cumorit gegen Kontrolle	χ^2 12,8	$p < 0,01$
Feten mit Variationen:	0,50 mg/kg Cumorit gegen Kontrolle	χ^2 17,2	$p < 0,01$
Feten mit Mißbildungen: (minor und major)	0,25 mg/kg Cumorit gegen Kontrolle	χ^2 18,2	$p < 0,01$
Feten mit Mißbildungen: (minor)	0,25 mg/kg Cumorit gegen Kontrolle	χ^2 18,0	$p < 0,01$
Feten mit Mißbildungen: (major)	0,50 mg/kg Cumorit gegen Kontrolle	χ^2 39,7	$p < 0,01$

Berechnung der Signifikanz eines Unterschiedes von Hydroxyharnstoff gegenüber Kontrollen

Feten mit Retardierungen:	300 mg/kg Hydroxyharnstoff gegen Kontrolle	χ^2 117,3	$p < 0,01$
Feten mit Variationen:	300 mg/kg Hydroxyharnstoff gegen Kontrolle	χ^2 7,8	$p < 0,01$
Feten mit Mißbildungen: (minor und major)	300 mg/kg Hydroxyharnstoff gegen Kontrolle	χ^2 81,2	$p < 0,01$
Feten mit Mißbildungen: (minor)	300 mg/kg Hydroxyharnstoff gegen Kontrolle	χ^2 79,4	$p < 0,01$
Feten mit Mißbildungen: (major)	300 mg/kg Hydroxyharnstoff gegen Kontrolle	χ^2 10,7	$p < 0,01$

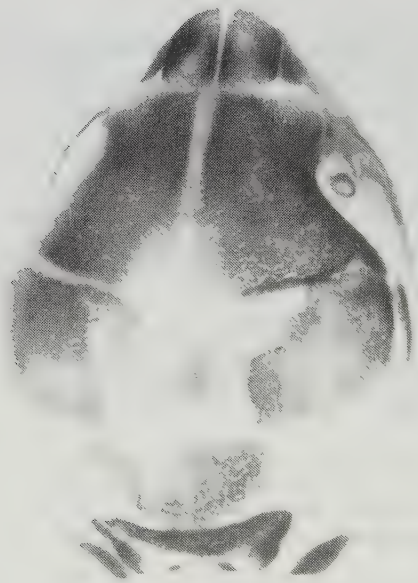
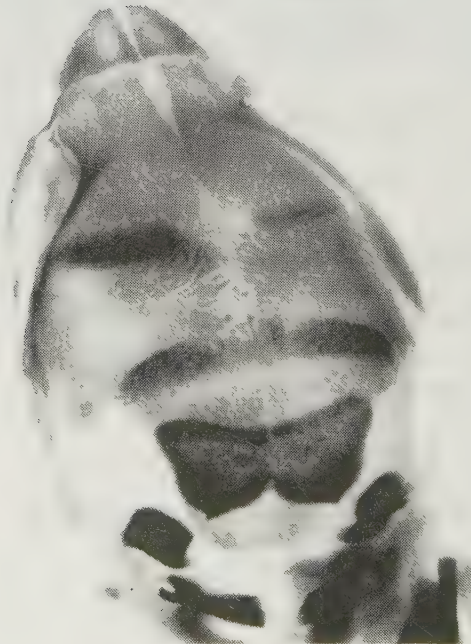


Bild 7:

Retardierungen am Schädel.
Einzelne Knochen des Schädeldaches sind mangelhaft verknöchert. Dieses Bild zeigt einen Rattenfetus am Tag 21 der Schwangerschaft nach Applikation von 1,5 mg/kg CUMORIT am Tag 11 der Schwangerschaft (oben).



Zum Vergleich ein unbehandelter Rattenfetus am Tag 21 der Schwangerschaft (unten).

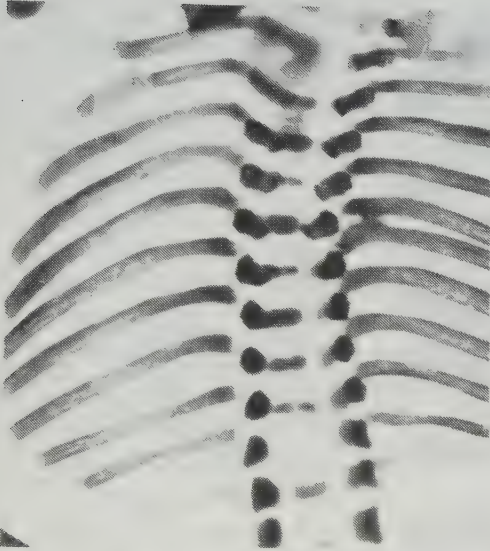


Bild 8:

Retardierungen an der Wirbelsäule.
Dieses Bild zeigt einen Rattenfetus
vom Tag 21 der Schwangerschaft
nach Gabe von 550 mg/kg
Hydroxyharnstoff
am Tag 11 der Schwangerschaft.
Das Foto zeigt einen ventralen
symmetrischen trommelschlegel-
förmigen Wirbelkörper der
Brustwirbelsäule. Direkt darunter
befindet sich ein Wirbelkörper
bestehend aus zwei symmetrischen
Ossifikationszentren (oben).
Dagegen die Wirbelsäule eines
Kontrolltieres vom Tag 21
der Schwangerschaft (unten).

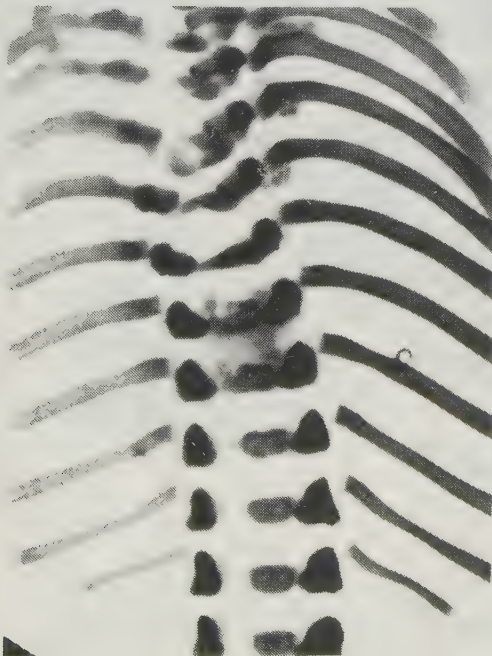




Bild 9:
Variationen an den Rippen.
Rattenfetus am Tag 21 der
Schwangerschaft nach Applikation
von 1 mg/kg CUMORIT am Tag 11
der Schwangerschaft. Dieses Bild
zeigt wellige Rippen (oben).
Dagegen ein Kontrolltier vom
Tag 21 der Schwangerschaft
(unten).



4.4.3. Einzelbeispiele für Variationen am Skelett

In die Gruppe der Variationen ordnen wir die welligen Rippen ein (Bild 9). Diese Veränderung sollte man jedoch besser als vorübergehende, grob-strukturelle Abnormalität bezeichnen. Die Einordnung in die „Variationen“ wird gerechtfertigt durch die Tatsache, daß diese Abnormalität in wechselnder Häufigkeit auch bei Kontrollen zu finden ist.

Außerdem fallen in diese Gruppe die Feten mit porösen Knochenstrukturen an den Extremitäten, die bei unseren Feten bevorzugt an den vorderen Extremitäten auftraten. Hierbei handelt es sich um fleckförmige, zum Teil in Gruppen zusammenstehende Bezirke niederer Dichte. Hier erscheint die sonst geordnete, lineare Balkenstruktur aufgehoben (Bild 10).

Diese poröse Knochenstruktur könnte möglicherweise die Ursache für eine Verbiegung des Knochens in diesem Bereich sein. Dieses Phänomen beobachteten wir häufig gemeinsam, wobei wir eine Verbiegung der Knochen darum als eine schwerwiegende Mißbildung einstufen.

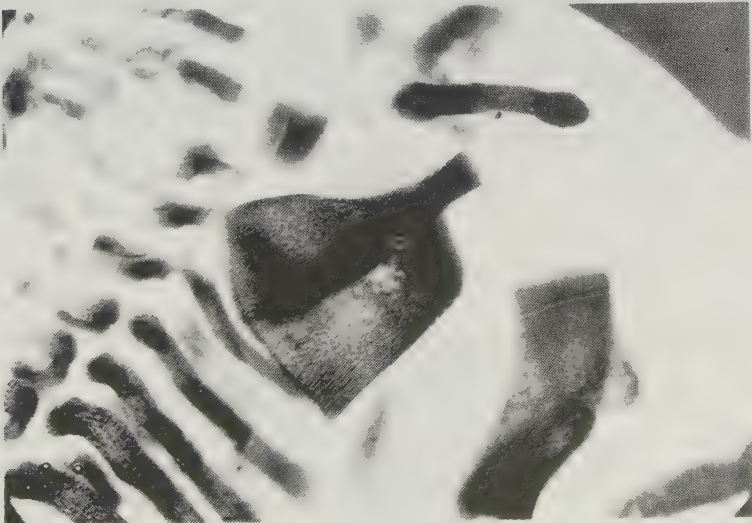


Bild 10: Variationen der Scapula. Rattenfetus am Tag 21 der Schwangerschaft nach Gabe von 1,5 mg/kg CUMORIT am Tag 11 der Schwangerschaft. Die Scapula dieses Tieres zeigt eine deutliche, zentral gelegene Aufhellung der Knochenstruktur (poröse Knochenstruktur).

4.4.4. Einzelbeispiele von Malformationen minor am Skelett

Als geringgradige Mißbildung am Skelett definierten wir folgende Auffälligkeiten:

1. Am Schädel: ein Verwachsen des Os zygomaticum, das sonst zum Zeitpunkt der Sectio aus drei deutlich voneinander getrennten, das heißt gegeneinander verschieblichen Knochenfragmenten besteht (Bild 11).

2. Das Sternum zeigte Verwachsungen von einzelnen Ossifikationszentren (Abkürzung in den Tabellen als O.Z.). Außerdem waren Kerne gespalten. Die Bezeichnung der irregulären Verknöcherung des Sternum verwendeten wir, wenn wir die einzelnen Kerne in ihrer Anordnung nicht mehr klar unterscheiden konnten, sondern mehrere Verwachsungen und auch Spaltungen sichtbar waren (Bild 12).

3. An der Wirbelsäule sahen wir als geringgradige oder auch leichte Mißbildung das Auftreten von hantelförmigen (trommelschlegelförmigen) ventralen Knochenkernen an, die hier aber im Gegensatz zu den Retardierungen asymmetrisch waren. Auch die asymmetrischen, aus zwei Ossifikationszentren bestehenden ventralen Wirbelkörper fielen in diese Gruppe der Malformation minor, sowie das Fehlen von ventralen oder lateralen Ossifikationszentren.

4. Bei den Extremitäten werteten wir eine Verkürzung der langen Röhrenknochen als Ausdruck einer leichten Mißbildung. Diese Mißbildung trat bei unseren Feten überwiegend an den hinteren Extremitäten auf (Bild 13).

4.4.5. Einzelbeispiele von Malformationen major am Skelett

Bei unseren Untersuchungen sahen wir bei den Rattenfeten folgende schwere Mißbildungen:

1. Am Schädel: eine veränderte Hirnschädelform, die wir als „Hirnschädel sehr rund“ bezeichneten. Die Köpfe der Feten, die dieses Merkmal hatten, waren kleiner, sehr kugelig und wiesen parallel dazu meist eine starke Verkürzung der Nase auf. Waren die einzelnen Knochen des Schädeldaches, die im Normalbefund gegeneinander verschieblich sind, miteinander verwachsen, bezeichneten wir dies in den Tabellen als „Schädelnähte irregulär verwachsen“. Weiterhin sahen wir am Schädel Gaumenspalten (Bild 14) und das Fehlen des Os tympanicum. Über dieses Fehlen des Os tympanicum ist uns aus der Literatur nichts bekannt. Wir nehmen an, daß diese Veränderung einen Hörverlust bei dem betroffenen Feten bedeuten würde, und ordneten diesen Effekt daher als „schwerwiegend“ ein.

2. Bei den Rippen sahen wir vereinzelt das Auftreten von Verwachsungen zweier Rippen oder eine gegabelte Rippe.

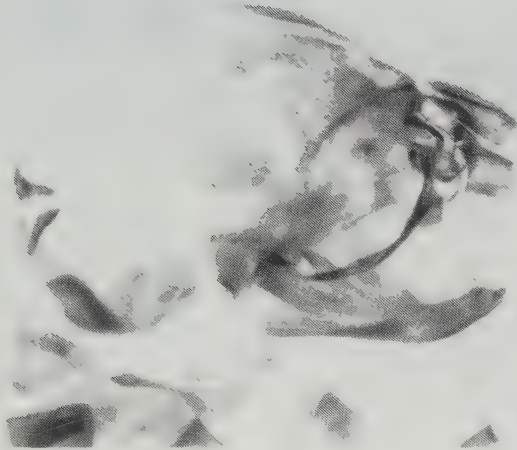


Bild 11: Malformation minor am Schädel. Schädel eines Rattenfetus am Tag 21 der Schwangerschaft nach der Gabe von 1,5 mg/kg CUMORIT am Tag 11 der Schwangerschaft. Es zeigt die Verwachsung der drei einzelnen Knochenfragmente des Os zygomaticum (oben). Zum Vergleich der Schädel eines unbehandelten Tieres am Tag 21 der Schwangerschaft (unten).





Bild 12:

Malformation minor am Sternum.
Sternum eines Rattenfetus am Tag 21
der Schwangerschaft nach Behandlung
mit 1,5 mg/kg CUMORIT am Tag 11
der Schwangerschaft. Das Bild zeigt
eine fast vollständige Spaltung der
ersten vier Sternalkörper, außerdem
ist das erste mit dem zweiten Ossifi-
kationszentrum lateral verwachsen
(oben).

Unten das Sternum eines unbe-
handelten Tieres am Tag 21
der Schwangerschaft.



Bild 13:

Malformation minor der Extremitäten.
Hintere Extremität eines Ratten-
fetus am Tag 21 der Schwangerschaft
nach Applikation von 550 mg/kg
Hydroxyharnstoff am Tag 11
der Schwangerschaft. Die Tibia ist
verkürzt (oben).

Zum Vergleich die hintere
Extremität eines unbehandelten
Tieres am Tag 11 der
Schwangerschaft (unten).



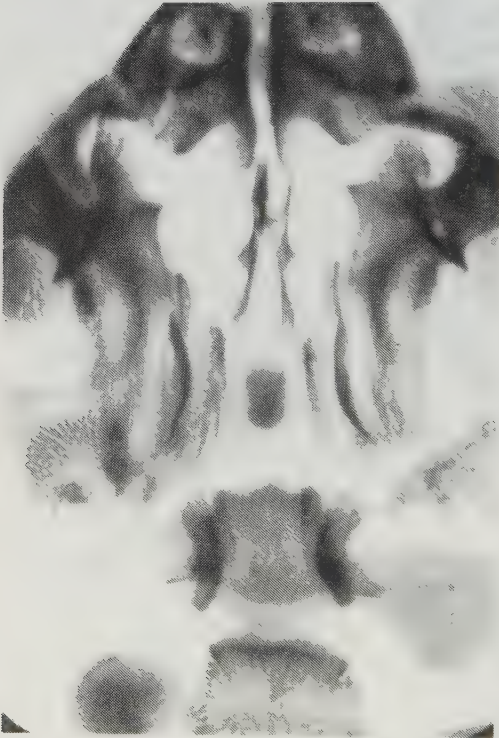


Bild 14:
Malformation major am Schädel.
Gaumenspalte bei einem
Rattenfetus am Tag 21 der
Schwangerschaft, nach
Applikation von 550 mg/kg
Hydroxyharnstoff
am Tag 11 der Schwangerschaft.



Vergleich eines unbehandelten
Tieres vom Tag 21 der
Schwangerschaft (unten).

3. Als schwerwiegende Mißbildung der Wirbelsäule sahen wir die verschiedensten Formen der Verschmelzungen von lateralen und/oder ventralen Ossifikationszentren miteinander und auch untereinander (Bild 15). Außerdem zeigte die Wirbelsäule bei schwer mißgebildeten Feten irreguläre Wirbelkörper. Darunter verstanden wir ventrale Wirbelkörper, die von ihrer Lage her keinem lateralen Ossifikationszentrum zugeordnet werden konnten. Außerdem waren diese Wirbelkörper vom äußeren Aspekt her kleiner und unregelmäßig in ihrer Form im Gegensatz zu den normalen ventralen Ossifikationszentren. Als „Kreuzbein regellos“ bezeichneten wir das völlige Fehlen des Wirbelsäulenaufbaus. Hier kam es zu Verschmelzungen der Wirbelkörper miteinander, so daß der einzelne Wirbelkörper nicht mehr erkannt werden konnte. Außerdem fehlten ventrale Wirbelstrukturen und waren durch irreguläre Knochenkerne ersetzt.

4. An Schwanzmißbildungen stellten wir eine Verkürzung oder das völlige Fehlen des Schwanzes fest. Häufig sahen wir auch einen Knick im Schwanz, was dann meist auch mit einer Verkürzung des Schwanzes gekoppelt war.

5. An den Knochenkernen des Beckenringes verzeichneten wir wenige Mißbildungen. Vereinzelt waren das Os pubis oder aber das Os ischii geknickt.

6. Bei der Begutachtung der Extremitäten fanden besonders Beachtung die teilweise sehr starken Verbiegungen der langen Röhrenknochen – hierbei überwiegend die der vorderen Extremitäten – und der Scapula. Diesen Befund erhoben wir fast ausschließlich bei den mit CUMORIT behandelten Tieren (Bild 16 und 17). Eine schwere Mißbildung, die wir nur bei den mit Hydroxyharnstoff behandelten Tieren sahen, war das Fehlen des Proceus deltoideus am Humerus (Bild 18) und das Fehlen von langen Röhrenknochen (Bild 18). Hierbei waren besonders die hinteren Extremitäten und zwar die Tibia betroffen.

Die Listen über alle bei unseren Feten aufgetretenen Abnormitäten und deren Einteilung in die vier Kategorien Retardierungen, Variationen, leichte und schwere Mißbildungen finden sich im Anhang. Eine ähnliche Einteilung findet sich in der Literatur bei LORKE⁸.

4.4.6. Statistische Auswertung der Retardierungen am Skelett nach Applikation von Hydroxyharnstoff

Die Tabelle 12 im Anhang gibt einen Gesamtüberblick über die Häufigkeit von Retardierungen nach Applikation von Hydroxyharnstoff in den einzelnen Körperregionen. In der Tabelle 13 (im Anhang) werden die von uns auf der Seite 22 definierten Retardierungen in der Häufigkeit ihres Auftretens aufgeführt.

Deutlich wird eine kontinuierliche Zunahme der Feten, die Retardierungen aufweisen, bei einer Dosissteigerung von Hydroxyharnstoff. Zwei Kurven sollen diesen Anstieg

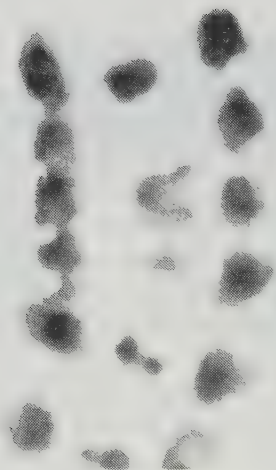


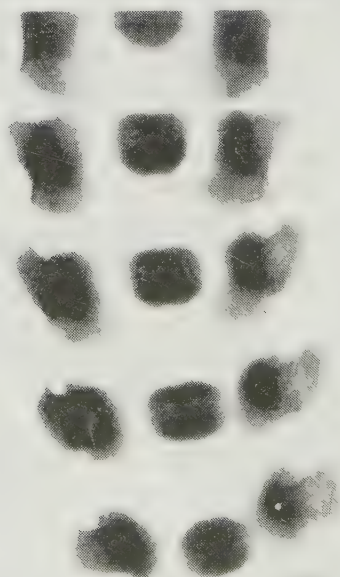
Bild 15:

Malformation der Wirbelsäule.

Lendenwirbelsäule eines Rattenfetus am Tag 21 der Schwangerschaft, nach Applikation von 400 mg/kg Hydroxyharnstoff am Tag 11 der Schwangerschaft.

Das Bild zeigt laterale Verwachsungen der Wirbelkörper, ventrale Verwachsungen, Fehlen von ventralen Ossifikationszentren (oben).

Dagegen die Lendenwirbelsäule eines unbehandelten Tieres am Tag 21 der Schwangerschaft (unten).



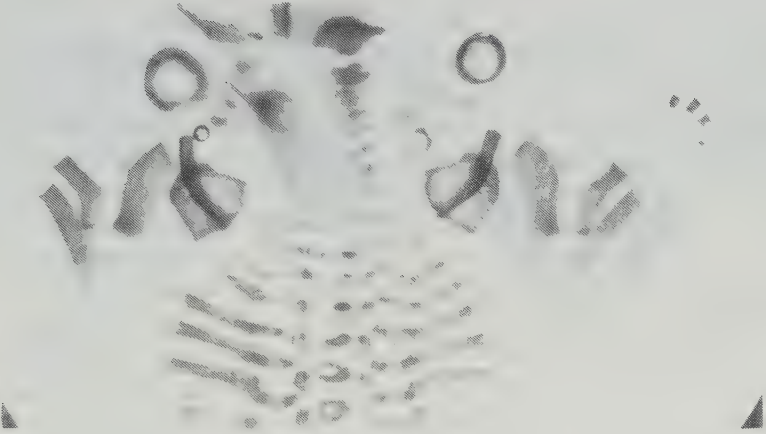


Bild 16: Malformation major der Extremitäten. Rattenfetus am Tag 21 der Schwangerschaft nach Gabe von 1,5 mg/kg CUMORIT am Tag 11 der Schwangerschaft. Scapula, Humerus, Ulna und Radius sind verbogen.

Im Vergleich dazu ein Kontrolltier am Tag 21 der Schwangerschaft.



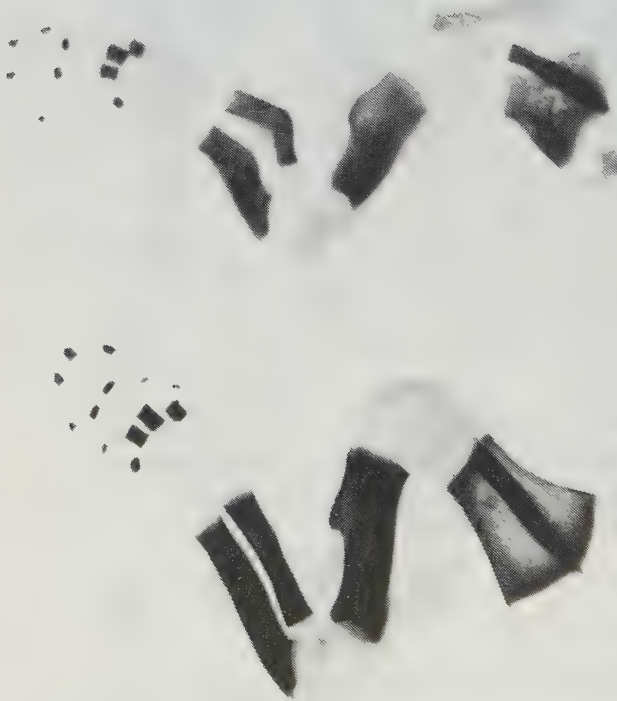


Bild 17:
Malformation major der
Extremitäten. Vordere
Extremität eines Ratten-
fetus am Tag 21 der
Schwangerschaft, nach
Behandlung mit
1,5 mg/kg CUMO-
RIT am Tag 11
der Schwangerschaft.
Scapula, Humerus, Ulna
und Radius sind deutlich
verbogen (oben).
Normalbefund eines
unbehandelten Tieres
am Tag 21 der
Schwangerschaft
(Mitte).



Bild 18:
Malformation major
der Extremitäten. Vordere
Extremität eines Ratten-
fetus am Tag 21 der
Schwangerschaft
nach Applikation von
550 mg/kg Hydroxy-
harnstoff am Tag 11
der Schwangerschaft.
Es fehlt am Humerus
der Processus Deltoideus.
Es fehlt die Ulna
(unten).

der Retardierungen hier am Beispiel der Retardierungen am Schädel und an den Extremitäten zeigen (Abb. 14 und 15, im Anhang).

Die Retardierungserscheinungen am Schädel sind fast ausschließlich mangelhafte Ausbildung der Knochenstrukturen einzelner Knochen des Schädeldaches. Dieses Phänomen zeigten auch 12,9 % der Kontrolltiere. Ein signifikanter Unterschied gegenüber den Kontrolltieren zeigte sich bereits nach einer Gabe von 300 mg/kg *Hydroxyharnstoff*. Der Chi-Quadrat-Test ergab 26,7, das entspricht einem $p < 0,01$.

Auch die Berechnungen der Signifikanz eines Unterschiedes bei den Retardierungen an der Wirbelsäule ergaben, daß ab 300 mg/kg *Hydroxyharnstoff* $p < 0,01$ (χ^2 180,1) gegenüber den Kontrollfeten ist, der Unterschied also höchst-signifikant ist.

Sind bei 200 mg/kg *Hydroxyharnstoff* 8 Feten (8,4 %) mit Retardierungen an der Wirbelsäule zu finden, so sind es bei 300 mg/kg *Hydroxyharnstoff* 69 Feten (50,4 %) und bei 350 mg/kg *Hydroxyharnstoff* 57 Feten (51,3 %). Aber schon nach der Gabe von 400 mg/kg *Hydroxyharnstoff* kommt es zu einer Abnahme der betroffenen Tiere, und zwar auf 76 Feten (48,7 %), und bei 550 mg/kg *Hydroxyharnstoff* haben schließlich nur 34 Feten (35,0 %) Retardierungsmerkmale an der Wirbelsäule.

Dieser Rückgang von Retardierungen an der Wirbelsäule ist darauf zurückzuführen, daß die Mißbildungen an den Wirbelkörpern bei den Dosen von 400 mg/kg *Hydroxyharnstoff* an erheblich zunehmen. Die Feten haben zu fast 100 % mißgebildete Wirbelsäulen. Die Zunahme der Mißbildungen an der Wirbelsäule geht auf Kosten der Retardierungen.

Bei den Retardierungen an der Wirbelsäule handelt es sich im einzelnen überwiegend um trommelschlegelförmige ventrale Wirbelkörper, seltener waren das Auftreten von zwei symmetrischen ventralen Ossifikationszentren.

Symmetrische trommelschlegelförmige Wirbelkörper fanden wir auch bei 6,2 % unserer Kontrolltiere. 1,3 % der Kontrolltiere zeigten zwei symmetrische Ossifikationszentren.

4.4.7. Statistische Auswertung der Variationen am Skelett nach Applikation von *Hydroxyharnstoff*

In der Tabelle 14 im Anhang ist aufgeführt, mit welcher Häufigkeit Variationen in den einzelnen Körperregionen auftraten. Aus der Tabelle 15 im Anhang ist dann weiterhin zu sehen, welche Variationen wir wie häufig registriert haben.

Bei den mit *Hydroxyharnstoff* behandelten Tieren läßt sich bei steigender Dosierung kein kontinuierlicher Anstieg der Variationen ermitteln.

Variationen, die bei einer niedrigeren Dosierung (200 mg/kg) auftraten, hier als Beispiel die welligen Rippen, fehlten bei einer höheren Dosierung (350 mg/kg) oder aber waren seltener (300 mg/kg, 400 mg/kg, 550 mg/kg).

Die porösen Knochenstrukturen, die wir den Variationen zuordneten, traten nur sehr vereinzelt auf und waren bei den mit 550 mg/kg *Hydroxyharnstoff* behandelten Tieren mit 6,2 % (6 Feten) im Gegensatz zu niedrigen Dosierungen, die im Durchschnitt nur weniger als 1 % aufwiesen, erhöht. Bei den Kontrolltieren sahen wir diese porösen Knochenstrukturen nicht.

4.4.8. Statistische Auswertung der Mißbildungen am Skelett nach Applikation von Hydroxyharnstoff

In der Tabelle 16 im Anhang haben wir die Häufigkeit der aufgetretenen Mißbildungen in den einzelnen Körperregionen bei den mit *Hydroxyharnstoff* behandelten Tieren zusammengefaßt. In dieser Tabelle sind die leichteren und die schwerwiegenderen Mißbildungen addiert. Eine getrennte Aufführung der beiden Untergruppen findet sich in der Tabelle 17 für die leichteren Mißbildungen und in der Tabelle 18 für die schwerwiegenderen Mißbildungen. Beide Tabellen befinden sich im Anhang.

In den Tabellen 19 und 20 wurden die verschiedenen aufgetretenen Mißbildungen spezifiziert, und zwar in der Tabelle 19 die *Malformation minor* und in der Tabelle 20 die *Malformation major*.

Bei den Übersichtstabellen (Tab. 16—18) wird bei steigender Dosierung ein Anstieg der Mißbildungen — sowohl der gesamten Mißbildungen als auch der leichteren und der schwereren getrennt — deutlich. Eine Tabelle der Berechnungen der Signifikanz eines Unterschiedes der Mißbildungen nach Applikation von *Hydroxyharnstoff* gegenüber den Kontrolltieren findet sich auf Seite 41 (Tabelle 18A).

Der Anstieg der Mißbildungen von 6,3 % (6 Feten) bei 200 mg/kg *Hydroxyharnstoff* auf 36,5 % (50 Feten) bei 300 mg/kg *Hydroxyharnstoff*, bei 350 mg/kg *Hydroxyharnstoff* auf 63,1 % (70 Feten) vollzieht sich sehr steil, wie auch die Kurve im Anhang (Abb. 7) zeigt. Die mit 400 mg/kg und die mit 450 mg/kg behandelten Tiere sind zu fast 100 % mißgebildet, während sich in der Gruppe der mit 550 mg/kg *Hydroxyharnstoff* behandelten Tiere kein Fetus mehr ohne Mißbildungen findet.

Wie aus der Gesamtübersicht (Tabelle 16 im Anhang) zu ersehen ist, sind bei den Mißbildungen zum weitaus überwiegenden Teil Schädel, Wirbelsäule und der Schwanz betroffen. Dabei zeigt sich, daß die Mißbildungen am Schädel nach der Gabe von 350 mg/kg *Hydroxyharnstoff* signifikant ansteigen ($p < 0,01$) gegenüber den Kontrolltieren, und zwar waren in dieser Gruppe 37 Feten (= 33,3 %) betroffen gegenüber 6,4 % (50 Feten) in der Kontrollgruppe.

Tabelle 18A:

Berechnungen der signifikanten Unterschiede der Mißbildungen bei Hydroxyharnstoff gegen Kontrolle

Malformation minor

Malf. minor am Schädel:	350 mg/kg Hydroxyharnst. g. Kontrolle	χ^2	63,6	$p < 0,01$
os zygomaticum verwachsen:	350 mg/kg Hydroxyharnst. g. Kontrolle	χ^2	63,6	$p < 0,01$
Malf. minor Sternum:	300 mg/kg Hydroxyharnst. g. Kontrolle	χ^2	10,8	$p < 0,01$
Malf. minor Wirbelsäule:	300 mg/kg Hydroxyharnst. g. Kontrolle	χ^2	169,1	$p < 0,01$
Malf. minor Extremitäten:	350 mg/kg Hydroxyharnst. g. Kontrolle	χ^2	7,1	$p < 0,01$

Malformation major

Malf. major Schädel:	350 mg/kg Hydroxyharnst. g. Kontrolle	χ^2	41,6	$p < 0,01$
Unterlippe gespalten	400 mg/kg Hydroxyharnst. g. Kontrolle	χ^2	34,4	$p < 0,01$
Gaumenspalte	400 mg/kg Hydroxyharnst. g. Kontrolle	χ^2	19,4	$p < 0,01$
Malf. major Wirbelsäule:	300 mg/kg Hydroxyharnst. g. Kontrolle	χ^2	11,9	$p < 0,01$
Malf. major Schwanz:	300 mg/kg Hydroxyharnst. g. Kontrolle	χ^2	8,9	$p < 0,01$
Malf. major Extremitäten:	350 mg/kg Hydroxyharnst. g. Kontrolle	χ^2	6,4	$p < 0,05$
Scapula verbogen	450 mg/kg Hydroxyharnst. g. Kontrolle	χ^2	21,1	$p < 0,01$
	550 mg/kg Hydroxyharnst. g. Kontrolle	χ^2	0,4	$p < 0,05$
Humerus verbogen	kein signifikanter Unterschied			
Tibia fehlt	400 mg/kg Hydroxyharnst. g. Kontrolle	χ^2	64,8	$p < 0,01$
Tibia geknickt	400 mg/kg Hydroxyharnst. g. Kontrolle	χ^2	19,4	$p < 0,01$

Die Mißbildungen an der Wirbelsäule nehmen schon nach der Gabe von 300 mg/kg Hydroxyharnstoff erheblich zu. Es ist ein Anstieg auf 29,2 % (= 40 Feten) zu verzeichnen, dagegen haben die Kontrolltiere 1,2 % (= 9 Feten) Mißbildungen in diesem Bereich.

Die Mißbildungen am Schwanz zeigen erst nach der Applikation von 400 mg/kg Hydroxyharnstoff einen deutlichen Anstieg auf 44,9 % (= 70 Feten), dagegen hatten bei einer Dosis von 350 mg/kg Hydroxyharnstoff nur 5,4 % (= 6 Feten) mißgebildete Schwänze. In der Kontrollgruppe fanden wir bei 2 Feten (0,3 %) Mißbildungen der Schwänze.

An den Extremitäten sahen wir erstmals Mißbildungen bei den behandelten Tieren nach der Applikation von 350 mg/kg Hydroxyharnstoff, und zwar traten sie hier bei 2,7 % (= 3 Feten) auf. Bei den Kontrolltieren waren es 0,3 % (= 2 Feten). Auch hier fällt ein sprunghafter Anstieg auf 24,4 % (= 38 Feten) bei den mit 400 mg/kg Hydroxyharnstoff behandelten Tieren auf.

Bei der Unterteilung in leichtere und in schwerere Mißbildungen zeigt sich, daß bei den Dosierungen 200 mg/kg, 300 mg/kg und 350 mg/kg *Hydroxyharnstoff* deutlich das Auftreten von leichteren Mißbildungen überwiegt. Bei 400 mg/kg *Hydroxyharnstoff* sind zwar die leichteren Mißbildungen mit 95,5 % gegenüber den schwereren mit 87,2 % noch erhöht, aber diese Diskrepanz ist nicht mehr so auffällig wie noch bei 350 mg/kg *Hydroxyharnstoff*, wo die leichteren Mißbildungen mit 61,3 % vertreten sind und die schwereren 21,6 % ausmachen.

4.4.9. Statistische Auswertung der Malformation minor am Skelett nach Applikation von *Hydroxyharnstoff*

Zu den leichteren Mißbildungen am Schädel zählten wir die Verwachsung des Os zygomaticum, hier sahen wir eine Zunahme bis zu 78,3 % bei den mit 550 mg/kg *Hydroxyharnstoff* behandelten Tieren. In der Kontrollgruppe fanden sich 6,4 %. Eine signifikante Erhöhung gegenüber den Kontrolltieren ergab sich ab einer Dosishöhe von 350 mg/kg *Hydroxyharnstoff*. Bei der Unterteilung nach einseitiger und beidseitiger Verwachsung des Os zygomaticum zeigt sich bei den Kontrolltieren, daß die einseitige Verwachsung mit 4,9 % (38 Feten) höher ist als die beidseitige (12 Feten = 1,5 %). Dagegen überwiegen die beidseitigen Verwachsungen bei den behandelten Tieren, und zwar ab einer Dosierung von 400 mg/kg und höher. Auch sind bei den niedrigeren Dosierungen die einseitigen und beidseitigen Verwachsungen zu etwa gleichen Teilen vorhanden.

Die leichteren Mißbildungen an der Wirbelsäule sind bereits nach der Gabe von 300 mg/kg *Hydroxyharnstoff* deutlich signifikant höher als bei den Kontrolltieren. Der Chi-Quadrat-Test ergab hier einen Wert von 169,1 (das entspricht einem $p < 0,01$).

An der Wirbelsäule überwiegen deutlich die asymmetrischen trommelschlegelförmigen Ossifikationszentren. Erst an zweiter Stelle kamen die zwei asymmetrischen ventralen Knochenkerne. Wir sahen diese Mißbildungen überwiegend im Brustwirbelbereich und wesentlich geringer dann auch im Bereich der Lendenwirbelsäule.

Bei der Untersuchung der Anzahl der betroffenen Wirbelkerne zeigte sich, daß bei den niedrigen Dosierungen bis zu 350 mg/kg *Hydroxyharnstoff* überwiegend nur ein bis zwei Wirbelkerne pro Tier betroffen waren, während bei den mit 400 mg/kg *Hydroxyharnstoff* behandelten Tieren von 140 betroffenen Feten bereits 105 mehr als zwei Wirbelkörper mit leichten Mißbildungen aufzeigten. Nach den Gaben von 450 mg/kg und 550 mg/kg *Hydroxyharnstoff* waren fast ausschließlich mehr als zwei Ossifikationszentren mißgebildet. Die Anzahl der mißgebildeten Kerne pro Fetus nimmt mit steigender Dosierung zu.

Zu den leichten Mißbildungen an den Extremitäten zählten wir eine Verkürzung der langen Röhrenknochen. Bei den Kontrolltieren trat dieses Phänomen nicht auf.

Bei den mit **H y d r o x y h a r n s t o f f** behandelten Tieren sahen wir eine Verkürzung der langen Röhrenknochen bei einer Dosierung von 350 mg/kg erstmals. Auch bei dieser Mißbildung kam es bei steigender Dosierung zu einer Zunahme der betroffenen Feten, wobei es sich bei einer Gabe von 550 mg/kg **H y d r o x y h a r n s t o f f** um 15 Feten (= 15,5 %) handelte. Betroffen waren ausschließlich die hinteren Extremitäten und hierbei überwiegend die Tibia und nur vereinzelt der Femur.

4.4.10. Statistische Auswertung der Malformation major am Skelett nach Applikation von H y d r o x y h a r n s t o f f

Als schwerwiegende Mißbildung am Schädel sahen wir eine Verformung des Hirnschädels mit kurzer Nase, weiterhin Unterlippenspalten, Gaumenspalte, das Fehlen des Os tympanicum und das irreguläre Verwachsen der Schädelnähte an. All diese Mißbildungen konnten wir bei den Kontrolltieren nicht sehen, auch die mit 200 mg/kg und die mit 300 mg/kg **H y d r o x y h a r n s t o f f** behandelten Tiere wiesen keine der hier genannten Mißbildungen am Schädel auf.

Erst ab einer Dosis von 350 mg/kg **H y d r o x y h a r n s t o f f** registrierten wir schwerwiegende Mißbildungen am Schädel, und zwar in 7 Fällen (= 6,3 %), wobei das Fehlen des Os tympanicum überwog (6 Feten). Auch hier sahen wir – ähnlich wie bei den Verwachsungen des Os zygomaticum –, daß anfangs dieses Phänomen nur einseitig (bei 350 mg/kg) oder aber zu gleichen Teilen (bei 400 mg/kg) ein- und beidseitig auftrat, während es nach Gabe von höheren Dosen (bei 450 mg/kg und 550 mg/kg) fast ausschließlich nur noch beidseitig in Erscheinung trat.

Gaumenspalten waren erstmals bei Feten, deren Muttertiere mit 400 mg/kg **H y d r o x y h a r n s t o f f** behandelt worden waren, zu sehen. In dieser Gruppe waren es 5 Feten (= 3,2 %). Von den 113 mit 450 mg/kg **H y d r o x y h a r n s t o f f** behandelten Feten hatten 8 Feten (= 7,1 %) eine Gaumenspalte, und in der 550-mg/kg-Gruppe wiesen von 97 Tieren 37 eine Gaumenspalte auf, das sind 38,1 %.

Die schwerwiegenden Mißbildungen an der Wirbelsäule traten ab 300 mg/kg **H y d r o x y h a r n s t o f f** auf. Bei den mit 200 mg/kg **H y d r o x y h a r n s t o f f** behandelten Tieren fehlten sie. Von unseren 777 Kontrollfeten zeigte ein Fetus ein irreguläres Ossifikationszentrum. Nach der Gabe von 300 mg/kg **H y d r o x y h a r n s t o f f** zeigten 4 Feten (= 2,9 %) schwere Mißbildungen an der Wirbelsäule, wobei bei allen diesen Tieren nur ein bis zwei Ossifikationszentren betroffen waren. Die Applikation von 350 mg/kg **H y d r o x y h a r n s t o f f** bewirkte bei 21 Feten (= 18,9 %) schwere Mißbildungen, hiervon waren bei 9 Tieren (= 8,1 %) ein bis zwei Ossifikationszentren und bei den restlichen mehr als zwei Zentren betrof-

fen. Ab 400 mg/kg Hydroxyharnstoff zeigte sich ein sprunghafter Anstieg der an der Wirbelsäule schwer geschädigten Feten auf 130 (= 83,3 %), 108 davon waren an mehr als zwei Wirbelkernen mißgebildet. Bei 450 mg/kg Hydroxyharnstoff waren 106 (= 93,8 %) an der Wirbelsäule schwer mißgebildet, davon waren bei 96 Feten mehr als zwei Kerne betroffen. Bei den mit 550 mg/kg Hydroxyharnstoff behandelten Tieren waren alle 97 Feten an der Wirbelsäule schwer mißgebildet und 96 Feten an mehr als zwei Ossifikationszentren.

Überwiegend zeigten sich irreguläre Wirbelkerne. Nur in der 550-mg/kg-Hydroxyharnstoff-Gruppe waren die lateralen Verschmelzungen in der Überzahl. Das Bild des regellosen Kreuzbeins zeigte sich bei 400 mg/kg Hydroxyharnstoff gleich bei 32 Feten (= 20,5 %) zum ersten Mal. Bei 550 mg/kg Hydroxyharnstoff haben 61 Feten (= 62,9 %) diese schwersten Veränderungen an der Wirbelsäule, die keinerlei geordneten Aufbau der einzelnen Wirbelkerne mehr erkennen lassen.

In der 550-mg/kg-Hydroxyharnstoff-Gruppe sind auch 93 Feten (= 95,9 %) am Schwanz mißgebildet. Bei 81 Feten fehlt der Schwanz völlig. Bei 11 Tieren ist er verkürzt, und 6 Tiere haben einen Knick im Schwanz. Daß der Schwanz fehlt oder verkürzt ist, tritt erstmals bei Feten auf, deren Muttertieren 300 mg/kg Hydroxyharnstoff appliziert wurde.

Bei den Kontrolltieren zeigte sich diese Mißbildung nicht, zwei der Kontrolltiere (= 0,3 %) hatten einen Knick im Schwanz. Diese Mißbildung hatten wir bereits bei den mit 200 mg/kg Hydroxyharnstoff behandelten Tieren, und zwar bei einem (= 1,0 %). Die Mißbildungen am Schwanz nehmen wie auch die anderen Mißbildungen bei steigender Dosierung zu. Auch hier zeigt sich der sprunghafte Anstieg, wie bei der Wirbelsäule, nach der Applikation von 400 mg/kg Hydroxyharnstoff auf 70 Feten (= 44,9 %), im Gegensatz dazu 5,4 % (= 6 Feten) bei den mit 350 mg/kg Hydroxyharnstoff behandelten Tieren.

Die Mißbildungen am Becken treten erst bei den Feten auf, die mit 450 mg/kg Hydroxyharnstoff behandelt wurden. Die aufgetretenen Veränderungen betrugen hier nur 5,3 % (= 6 Feten). Auch bei der nächsthöheren Dosis von 550 mg/kg Hydroxyharnstoff gab es keine nennenswerte Zunahme der Mißbildungen am Becken. Es waren auch in dieser Gruppe nur 9,3 % (= 9 Feten). Überwiegend war bei den betroffenen Tieren das Os ischii geknickt. Nur in einem Fall war das Os pubis geknickt, und ein Fetus zeigte eine Verwachsung des Os ilium mit der Wirbelsäule.

Die Extremitäten waren bei den mit 200 mg/kg Hydroxyharnstoff und bei den mit 300 mg/kg Hydroxyharnstoff behandelten Tieren nicht von schweren Mißbildungen betroffen. Erst bei einer Gabe von 350 mg/kg Hydroxyharnstoff zeigten 3 Feten (= 2,7 %) schwere Mißbildungen. Auch hier stiegen die Mißbildungen bei der mit 400 mg/kg Hydroxyharnstoff behandelten Gruppe sprunghaft auf 35 Feten

(= 22,4 %) an.

Bei den Mißbildungen der Extremitäten waren ganz überwiegend die hinteren Extremitäten betroffen. Von den mit 400 mg/kg Hydroxyharnstoff behandelten Tieren haben 11 Feten (= 7,0 %) an den vorderen und 30 Feten (= 19,2 %) an den hinteren Extremitäten schwere Mißbildungen. Bei den mit 450 mg/kg Hydroxyharnstoff behandelten Tieren sind an den vorderen Extremitäten 10 Feten (= 8,8 %) und an den hinteren 34 Feten (= 30,1 %) betroffen. Von den mit 550 mg/kg Hydroxyharnstoff applizierten Tieren zeigen 35 Feten (= 36,1 %) an den vorderen und 57 Feten (= 58,8 %) an den hinteren Extremitäten schwere Mißbildungen. Im einzelnen fehlten bei den vorderen Extremitäten überwiegend die Ulna, in wenigen Fällen fehlte der Radius. Nur bei den mit 550 mg/kg Hydroxyharnstoff behandelten Tieren fehlte bei 18 Feten (= 18,6 %) einseitig und bei 7 Feten (= 7,2 %) beidseitig der Processus deltoideus am Humerus. Auch trat bei einem Fetus aus dieser Gruppe eine Syndactylie auf.

Verbiegungen der Scapula und der langen Röhrenknochen, wie wir sie häufig bei den mit CUMORIT behandelten Tieren sahen, waren bei den mit Hydroxyharnstoff behandelten Tieren selten.

An den hinteren Extremitäten trat als häufigste schwere Mißbildung das Fehlen der Tibia auf. Einseitig fehlte die Tibia bei 13 Feten (= 8,3 %) von den mit 400 mg/kg Hydroxyharnstoff behandelten Tieren, in der 550-mg/kg-Hydroxyharnstoff-Gruppe waren es 32 Feten (= 33 %). Beidseitig fehlte die Tibia bei den mit 400 mg/kg Hydroxyharnstoff behandelten Tieren einmal (= 0,6 %) und in der 550-mg/kg-Hydroxyharnstoff-Gruppe bei 16 Feten (= 16,5 %).

4.4.11. Statistische Auswertung der Retardierungen nach Applikation von CUMORIT

Die Tabelle 21 im Anhang zeigt eine Gesamtübersicht über die Häufigkeit der aufgetretenen Retardierungen in den einzelnen Körperregionen bei den mit CUMORIT behandelten Feten.

Auch hier zeigt sich, daß bei steigender Dosierung ab 0,25 mg/kg CUMORIT die Anzahl der Feten mit Retardierungen ansteigt. Zeigten bei 0,25 mg/kg CUMORIT 39 Feten (= 35,8 %) Retardierungen, waren es nach der Gabe von 0,5 mg/kg CUMORIT 100 Feten (= 45,2 %) und nach 1,0 mg/kg CUMORIT 79 Feten (= 54,9 %). Nach der Applikation von 1,5 mg/kg CUMORIT zeigten 89 Feten (= 80,9 %) Retardierungsmerkmale. Ähnlich wie bei der Behandlung mit Hydroxyharnstoff zeigte sich auch hier, daß die Retardierungen hauptsächlich an den Schädelknochen und an der Wirbelsäule manifestiert waren. Geringer als bei den mit Hydroxyharnstoff behandelten Tieren ist auch ein Ansteigen von Retardierungen an den Extremitäten zu verzeichnen. Um welche Retardierungen es sich im einzelnen handelt,

zeigt die Tabelle 22 im Anhang.

33 % (= 36 Feten) der mit 0,25 mg/kg CUMORIT behandelten Tiere zeigten Retardierungen am Schädel, bei 0,5 mg/kg CUMORIT waren es bereits 41,2 % (= 91 Feten). Bei den mit 1,0 mg/kg CUMORIT behandelten Tieren stiegen die Retardierungen am Schädel auf 47,9 % (= 69 Feten) an und erreichten nach der Gabe von 1,5 mg/kg CUMORIT 77,3 % (= 85 Feten).

Bei den Retardierungen am Schädel handelt es sich fast ausschließlich um eine mangelhafte Verknöcherung der einzelnen Knochen des Schädeldaches. Eine signifikante Zunahme dieser mangelhaften Verknöcherung finden wir ab einer Dosis von 0,25 mg/kg CUMORIT gegenüber den Kontrolltieren ($\chi^2 = 28,4 \cong p < 0,01$). Die Retardierungen an der Wirbelsäule steigen erst ab einer Dosis von 1,0 mg/kg CUMORIT an, und zwar zeigten 9,7 % (= 14 Feten) in diesem Bereich Retardierungen. Bei den Kontrolltieren waren 56 Feten (= 7,2 %) betroffen. Aber erst bei einer Dosierung von 1,5 mg/kg CUMORIT zeigt sich, daß die Signifikanz eines Unterschiedes zu den Kontrolltieren gegeben ist. In dieser Gruppe zeigten 21,8 % der Feten (= 24 Tiere) Retardierungen an der Wirbelsäule. p war hier kleiner als 0,01, das heißt: der Unterschied war signifikant.

Überwiegend handelte es sich bei den Retardierungen um trommelschlegelförmige symmetrische ventrale Ossifikationszentren. Bis auf die Gruppe der Tiere, die mit 1,5 mg/kg CUMORIT behandelt worden waren, waren jeweils nur ein bis zwei Ossifikationszentren betroffen. Selbst die 1,5-mg/kg-CUMORIT-Gruppe zeigte nur einen geringen Anteil an Feten, bei denen mehr als zwei Ossifikationszentren Retardierungen aufwiesen (7 von 24 Feten).

Bei den mangelhaften Verknöcherungen an den Extremitäten zeigte sich — wie auch schon bei den mit H y d r o x y h a r n s t o f f behandelten Tieren —, daß dabei die hinteren Extremitäten im wesentlichen betroffen waren.

4.4.12. Statistische Auswertung der Variationen am Skelett nach Applikation von CUMORIT

In der Tabelle 23 im Anhang ist ein Überblick über die Anzahl der Feten gegeben, die pro Körperregion Variationen aufwiesen.

Im Gegensatz zu den mit H y d r o x y h a r n s t o f f behandelten Tieren zeigte sich in der CUMORIT-Gruppe ein doch kontinuierlicher Anstieg der Variationen bei steigender Dosierung.

Bei der Gabe von 0,5 mg/kg CUMORIT zeigte sich ein signifikanter Unterschied ($p < 0,01$) zu den Kontrolltieren. 49 Feten (= 22,2 %) hatten in dieser Gruppe Variationen am Skelettsystem. Dagegen waren in der Kontrollgruppe 86 Feten (= 11,1 %) betroffen. Nach der Gabe von 1,0 mg/kg CUMORIT zeigten 38 Feten (= 26,4 %) Variationen, und nach 1,5 mg/kg CUMORIT waren es 72 Feten (= 65,4 %).

Am häufigsten traten Variationen an den Rippen auf, dies gilt sowohl für die mit CU-

MORIT behandelten Tiere als auch für die Kontrolltiere. Auch zeigten beide Gruppen am Sternum Variationen. Dagegen zeigten die mit CUMORIT behandelten Tiere – dabei die mit 1,5 mg/kg CUMORIT behandelten zu einem sehr hohen Prozentsatz – an den Extremitäten Variationen, die wir bei den Kontrolltieren in keinem einzigen Fall sahen.

In die Gruppe der Variationen an den Extremitäten ordneten wir die porösen Knochenstrukturen ein. Dieses Phänomen trat erstmals bei einem Fetus bei einer Dosierung von 0,125 mg/kg CUMORIT auf. Ebenfalls bei einem Fetus sahen wir diese Strukturen nach der Gabe von 0,25 mg/kg CUMORIT. Bei den mit 0,5 mg/kg CUMORIT behandelten Tieren waren bereits 11 Feten (= 5 %) betroffen, und bei 1,0 mg/kg CUMORIT waren es 8 Feten (= 5,6 %). Sprunghaft schnellte die Anzahl der Feten nach Applikation von 1,5 mg/kg CUMORIT hoch: auf 44 Feten (= 40 %). Die Variationen im einzelnen werden in der Tabelle 24 im Anhang aufgeführt. Dabei zeigt sich, daß diese porösen Knochenstrukturen zu einem hohen Teil die Scapula betreffen. Erst bei der Dosierung 1,5 mg/kg CUMORIT ist auch wesentlich der Humerus (24 von 44 Feten) beteiligt. In einem Fall kommt es bei den mit 1,0 mg/kg CUMORIT behandelten Tieren und in 5 Fällen in der 1,5-mg/kg-CUMORIT-Gruppe zu einer porösen Knochenstruktur von Ulna und Radius.

Unter die Variationen der Rippen fallen im wesentlichen die welligen Rippen. 6,3 % (= 49 Feten) hatten in der Kontrollgruppe wellige Rippen. Nach der Gabe von 0,25 mg/kg CUMORIT ist noch kein signifikanter Unterschied vorhanden ($p > 0,05$, $\chi^2 = 0,127$).

Aber bereits nach der Applikation von 0,5 mg/kg CUMORIT sind 37 Feten (= 16,7 %) betroffen. Es besteht hier ein hoch-signifikanter Unterschied ($p < 0,01$, $\chi^2 = 22,4$) zu den Kontrolltieren. Die Anzahl der betroffenen Feten steigt weiter an, nach Gabe von 1,0 mg/kg CUMORIT sind es 31 Feten (= 21,5 %), und nach 1,5 mg/kg CUMORIT haben 65 Feten (= 59,1 %) wellige Rippen.

4.4.13. Statistische Auswertung der Mißbildungen am Skelett nach Applikation von CUMORIT

In der Tabelle 25 im Anhang ist eine Gesamtübersicht über die Anzahl der Feten mit Mißbildungen und über die Häufigkeit, mit der Mißbildungen in den einzelnen Körperregionen auftraten, nach Gabe von CUMORIT gegeben.

Eine signifikante Erhöhung ($p < 0,01$) der Mißbildungen bei den mit CUMORIT behandelten Tieren gegenüber den Kontrolltieren zeigte sich nach der Applikation von 0,25 mg/kg CUMORIT ($\chi^2 = 18,2$). In dieser Gruppe sind 24 Feten (= 22 %) betroffen. In der Kontrollgruppe handelte es sich um 65 Feten (= 8,4 %). Nach Dosiserhöhung auf 0,5 mg/kg CUMORIT zeigten 59 Feten (26,7 %) Mißbildungen, nach Gabe von 1,0 mg/kg CUMORIT waren es 49 Feten (= 34 %), und bei 1,5 mg/kg CUMORIT waren es 70 Feten (= 63,6 %).

In der folgenden Tabelle sind die Signifikanzen mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests für die Mißbildungen nach Applikation von CUMORIT berechnet (Tabelle 25A).

Tabelle 25A:

Berechnungen der signifikanten Unterschiede der Mißbildungen bei Cumorit gegen Kontrolle
Malformation minor

Malf. minor Schädel:	0,25 mg/kg Cumorit gegen Kontrolle	χ^2 19,6	$p < 0,01$
os zygomaticum verwachsen	0,25 mg/kg Cumorit gegen Kontrolle	χ^2 19,6	$p < 0,01$
Malf. minor Sternum:	1,50 mg/kg Cumorit gegen Kontrolle	χ^2 14,2	$p < 0,01$
Malf. minor Wirbelsäule:	1,50 mg/kg Cumorit gegen Kontrolle	χ^2 11,9	$p < 0,01$
Malf. minor Extremitäten:	0,50 mg/kg Cumorit gegen Kontrolle	χ^2 41,8	$p < 0,01$

Malformation major

Malf. major Schädel:	1,50 mg/kg Cumorit gegen Kontrolle	χ^2 1,3	$p < 0,05$
Malf. major Wirbelsäule:	1,50 mg/kg Cumorit gegen Kontrolle	χ^2 0,2	$p < 0,05$
Malf. major Schwanz:	1,00 mg/kg Cumorit gegen Kontrolle	χ^2 6,5	$p < 0,05$
Malf. major Extremitäten:	0,50 mg/kg Cumorit gegen Kontrolle	χ^2 47,0	$p < 0,01$
Scapula verbogen	0,50 mg/kg Cumorit gegen Kontrolle	χ^2 37,1	$p < 0,01$
Humerus verbogen	0,50 mg/kg Cumorit gegen Kontrolle	χ^2 33,6	$p < 0,01$
Tibia fehlt			
Tibia geknickt	1,50 mg/kg Cumorit gegen Kontrolle	χ^2 42,0	$p < 0,01$

Die Mißbildungen treten bevorzugt am Schädel und an den Extremitäten auf. Wir fanden sie im Gegensatz zu H y d r o x y h a r n s t o f f nur sehr vereinzelt an der Wirbelsäule. Sie waren auch nur nach der Gabe von 1,5 mg/kg CUMORIT signifikant erhöht gegenüber den Kontrolltieren.

Die Tabelle 26 gibt einen Überblick über die aufgetretenen leichteren Mißbildungen in den einzelnen Körperregionen, während die Tabelle 27 die schweren Mißbildungen zeigt.

Bei dem Vergleich dieser beiden Tabellen miteinander zeigt sich, daß es sich – wieder im Gegensatz zu den mit H y d r o x y h a r n s t o f f behandelten Tieren – bei den von Mißbildungen betroffenen Feten ganz überwiegend um leichtere Mißbildungen handelt. Feten mit schweren Mißbildungen haben wir bei den niedrigen Dosen ganz vereinzelt beobachtet. In der Kontrollgruppe machen schwere Mißbildungen 0,6 % aus. Erst nach der Gabe von 0,5 mg/kg CUMORIT sind 18 Feten (= 8,1 %) von schweren Mißbildungen betroffen. Bei 1 mg/kg CUMORIT sind es 15 Feten (= 10,4 %), und bei 1,5 mg/kg CUMORIT sind es 42 Feten (= 38,2 %).

4.4.14. Statistische Auswertung der Malformation minor am Skelett nach Applikation von CUMORIT

In der Tabelle 28 sind die Häufigkeiten der einzelnen leichteren Mißbildungen zusammengefaßt.

Am Schädel handelt es sich dabei ausschließlich um das Verwachsen des Os zygomaticum. Dieses Phänomen zeigt sich bei den mit 0,25 mg/kg CUMORIT behandelten Tieren in 21 Fällen (= 19,3 %), und bei 1,0 mg/kg CUMORIT sind es 35 Feten (= 24,3 %). Nach der Gabe von 1,5 mg/kg CUMORIT sind 42 Feten (= 38,2 %) betroffen.

Bei den leichteren Mißbildungen an der Wirbelsäule zeigte sich nur bei der höchsten Dosis CUMORIT (1,5 mg/kg), daß es hier zu einer signifikanten Erhöhung ($p < 0,01$, $\chi^2 = 11,94$) gegenüber den Kontrolltieren kam. Bis auf einen Fall sind alle Tiere nur an ein bis zwei Ossifikationszentren betroffen.

Fast ausschließlich handelt es sich um das Auftreten von asymmetrischen trommelschle-gelförmigen ventralen Wirbelkernen. Bei einem Tier fehlten ventrale Ossifikationszentren, und einmal fehlte ein lateraler Knochenkern.

An den Extremitäten kommt es bei den niedrigen Dosierungen vereinzelt zu einer Verkürzung der langen Röhrenknochen, überwiegend die der vorderen Extremitäten, und hier wiederum ist der Humerus bevorzugt.

Bei den mit 1,5 mg/kg CUMORIT behandelten Tieren zeigten 24 Feten (= 21,8 %) diese leichte Mißbildung. Hiervon hatten alle 24 Feten eine Verkürzung des Humerus, bei 19 Feten beidseitig auftretend und bei 5 Feten nur einseitig. Außerdem zeigte eins der Feten eine beid-seitige Verkürzung von Radius und Ulna. Diese Form der leichten Mißbildung hatten wir bei den Kontrolltieren nicht registriert.

4.4.15. Statistische Auswertung der Malformation major am Skelett nach Applikation von CUMORIT

Eine Tabelle über die Häufigkeit der einzelnen schweren Mißbildungen findet sich im Anhang (Tabelle 29). Die schweren Mißbildungen nach der Gabe von CUMORIT beschränken sich im wesentlichen auf die Extremitäten im Gegensatz zu den mit Hydroxyharnstoff behandelten Tieren. Nur vereinzelt traten selbst nach hohen Dosen von CUMORIT schwere Mißbildungen am Schädel und an der Wirbelsäule auf.

Ein Fetus hatte aus der Gruppe der mit 1,5 mg/kg CUMORIT behandelten Tiere eine Gaumenspalte, und nur zwei Tiere zeigten schwere Mißbildungen an der Wirbelsäule. Davon war ein Tier mit 0,5 mg/kg CUMORIT behandelt worden, das andere mit 1,5 mg/kg CUMO-

RIT. Dabei waren auch jeweils nur ein bis zwei Ossifikationszentren betroffen. Die Mißbildungen am Schwanz zeigten zwar bei der Dosis von 1,0 mg/kg CUMORIT eine signifikante Erhöhung ($p < 0,01$, $\chi^2 = 8,3\%$) gegenüber den Kontrolltieren, aber es handelte sich bei dieser Dosis nur um 4 Feten (= 2,8 %), und in der Gruppe der mit 1,5 mg/kg CUMORIT behandelten Tiere waren es 3 Feten (= 2,7 %).

Bei den schweren Mißbildungen an den Extremitäten zeigte sich eine signifikante Erhöhung nach der Gabe von 0,5 mg/kg CUMORIT gegenüber den Kontrolltieren. Hier zeigte der Chi-Quadrat-Test einen Wert von 47,0, das entspricht einem $p < 0,01$.

Überwiegend waren die vorderen Extremitäten betroffen. Nur ein Fetus (= 0,7 %) hatte nach der Gabe von 1,0 mg/kg CUMORIT und 7 Feten (= 6,4 %) hatten nach 1,5 mg/kg CUMORIT auch Mißbildungen der hinteren Extremitäten. 17 Feten (= 7,7 %) hatten schwere Mißbildungen der vorderen Extremitäten nach Applikation von 0,5 mg/kg CUMORIT. Nach der Gabe von 1,0 mg/kg CUMORIT waren 9 Feten in dieser Körperregion betroffen, und nach der Gabe von 1,5 mg/kg CUMORIT waren es 40 Feten (= 36,4 %).

Ähnlich wie die porösen Knochenstrukturen bei den Variationen war auch bei den schweren Mißbildungen überwiegend die Scapula betroffen. Und zwar hatten in der 1,5-mg/kg-CUMORIT-Gruppe von 40 Feten, die an den vorderen Extremitäten schwere Mißbildungen hatten, 32 eine verbogene, abgeknickte Scapula. Bei einem Tier trat dies einseitig auf, bei 31 Tieren beidseitig. Oft gleichzeitig mit der Verbiegung der Scapula sahen wir einen verbogenen Humerus und auch eine Abknickung von Ulna und Radius. 24 Feten von den mit 1,5 mg/kg CUMORIT behandelten Tieren zeigten diese Verbiegung des Humerus, und bei 24 Feten aus dieser Gruppe waren auch Ulna und Radius verbogen.

Auch bei den wenigen Mißbildungen der hinteren Extremitäten handelt es sich um Verbiegungen der langen Röhrenknochen, dabei überwiegend eine Verbiegung der Tibia und Fibula.

Bei einem Vergleich zwischen den mit H y d r o x y h a r n s t o f f und den mit CUMORIT behandelten Tieren läßt sich sagen, daß die Anzahl der Mißbildungen selbst nach hoher Dosis von CUMORIT niedrig ist und die Mißbildungen am einzelnen Feten nicht so multipel und schwerwiegend sind wie bei den Tieren, denen H y d r o x y h a r n s t o f f appliziert wurde.

5. SCHLUSSFOLGERUNGEN

Der bei Nagetieren bereits beschriebene ausgeprägte embryoletale Effekt war auch in unseren Versuchen bei nur einmaliger Gabe der Östrogen/Progesteron-Mischung zu beobachten. Der Effekt ist offenbar für Nagetiere spezifisch, denn er ist beim Menschen und „non-human primates“ nicht beobachtet worden.

Bei dieser Ausgangssituation ist die von uns gewählte Versuchsanordnung — d. h. der Versuch des Nachweises einer teratogenen Wirkung bei Dosierungen, die für einen erheblichen Teil der Keime letal sind — problematisch. Normalerweise ist eine solche Studie nicht zulässig,¹⁷ da bei den abgestorbenen Embryonen bzw. Feten ein möglicher teratogener Effekt nicht zu beurteilen ist. Deshalb sind auch die hier wiedergegebenen Dosis-Wirkungsbeziehungen nur unter Vorbehalt zu akzeptieren. Wir haben uns trotz dieser prinzipiellen Einwände doch dafür entschieden, eine mögliche teratogene Potenz von Östrogenen/Gestagenen bei extremer Dosierung zu untersuchen, weil sonst gar keine Information zu erhalten ist. Man muß sich darüber im Klaren sein, daß bei einem solchen, unkonventionellen Vorgehen auch die Möglichkeiten von Fehlinterpretationen besonders ausgeprägt sind. Bei extremen Dosierungen können „unspezifische“ toxische Effekte — z. B. solche indirekter Art — auf den Embryo bzw. Fetus kaum ausgeschlossen werden. Die hier erhaltenen Ergebnisse müssen daher von denen aus „Routine-Untersuchungen“ deutlich abweichen und abgegrenzt werden. Wir haben uns hier bewußt auf ein Gebiet begeben, auf dem die Interpretation der Ergebnisse schwierig und die Grundlagen nur unvollkommen bekannt sind.

Trotz dieser Einschränkungen ist es bemerkenswert, daß „schwere Mißbildungen“ der üblichen Art — wie sie z. B. mit dem typischen Teratogen *Hydroxyharnstoff* beobachtet wurden — in unseren Versuchen mit CUMORIT nicht nachzuweisen waren.

Aufgetreten sind nach der Gabe von CUMORIT im wesentlichen zwei Typen von Abnormitäten:

1. wellige Rippen — eine auch spontan bei Ratten zu beobachtende Abnormität, die nicht als typische „congenitale Mißbildung“ bezeichnet werden kann, weil sie sich nach der Geburt zurückbildet. Wir möchten daher diese Abnormität als reversible, strukturelle Abnormität bezeichnen. Es ist bemerkenswert, daß CUMORIT diesen Effekt dosisabhängig auslösen kann;
2. Verbiegungen der Extremitäten-Knochen, die sonst bei teratologischen Auswirkungen nur selten oder im Zusammenhang mit anderen Abnormitäten beobachtet werden. Auch diese Abnormitäten sind nach CUMORIT-Gabe eindeutig dosisabhängig aufgetreten.

Bei beiden Typen von Abnormitäten handelt es sich um keine „echten Mißbildungen“, da die Entstehung nicht in die Phase der Organogenese fallen muß und weil keine echte Inter-

ferenz mit der Ausbildung der entsprechenden Organanlage zu Grunde liegt. Es spricht vieles dafür, daß beide Typen von Abnormitäten das Resultat von intrauterinen Druckveränderungen sind. Möglicherweise ist ein Mißverhältnis zwischen dem Uteruswachstum und dem Wachstum des Embryos bzw. Feten aufgetreten. Solche Effekte sind als Resultate von hormonellen Fehlregulierungen aus Tierexperimenten bekannt. Ob derartige pathologische Zustände für den Menschen von irgendeiner Bedeutung sind, ist zweifelhaft. Die spezifische embryoletale Wirkung von Östrogenen bei Nagetieren mag auf die gleiche oder eine ähnliche Ursache zurückzuführen sein. Damit wären dann auch die von uns beobachteten Abnormitäten — nach Applikation extremer Dosen — weitgehend speziesspezifisch.

Die hier vorgelegten Untersuchungen unterstreichen die Problematik des Begriffes „Teratogenität“. Man sollte daher im Zusammenhang mit Problemen und Untersuchungen wie den hier beschriebenen Ausdrücke wie „teratogen“ oder „Mißbildung“ möglichst vermeiden. Wir ziehen es jetzt daher auch vor, von strukturellen Abnormitäten zu sprechen — ohne damit einen Mechanismus zu präjudizieren. Die Art der strukturellen Abnormalität muß dann näher definiert und die Relevanz für eine Risikoabschätzung im Hinblick auf den Menschen im Einzelfall abgestützt werden. So ist auch die in dieser Arbeit benutzte Nomenklatur (*malformations minor* oder *major*) zu verstehen. Diese Nomenklatur wurde am Beginn der Arbeit festgelegt, und es wurde dann versucht, die gefundenen Abnormitäten einzuordnen. Erst bei der Zusammenstellung der Ergebnisse wurde es klar, daß die übliche Nomenklatur hier zu starr ist und bei der Klassifizierung der Abnormitäten kaum weiterhilft. Die Einordnung unter „minor“ oder „major“ „malformations“ soll daher hier zunächst kein teratogenes Potential präjudizieren. Es soll ausdrücklich betont werden, daß wir die nach Gabe von CUMORIT beobachteten strukturellen Abnormitäten — im Gegensatz zu den Veränderungen nach Gabe von Hydroxyharnstoff — *nicht* als teratogene Effekte im üblichen Sinne ansehen.

Es wäre interessant zu verfolgen, ob die von uns beobachteten strukturellen Abnormalitäten postnatal alle reversibel sind.

6. ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Arbeit wurden die embryotoxischen und teratogenen Wirkungen von den Substanzen *Hydroxyharnstoff* und einem Gestagen-Östrogen-Präparat auf den Rattenembryo untersucht. Zu diesem Zweck wurden schwangere Ratten des Wistar-Stammes (Bor:WISW [SPFTNO]) am Tag 11 der Schwangerschaft mit steigender Dosierung der Pharmaka behandelt. Die Feten wurden am Tag 21 der Schwangerschaft durch Sectio gewonnen. Nach Feststellung der Gewichte und makroskopischer Beurteilung der Feten wurden sie fixiert und aufgehellt, und anschließend wurde das Skelettsystem nach Anfärben mit Alizarin-Rot mit Hilfe der Stereolupe untersucht.

Zusammenfassend läßt sich als Ergebnis dieser Arbeit folgendes feststellen:

1. Sowohl *Hydroxyharnstoff* als auch CUMORIT besitzen ein embryoletales Potential bei Dosierungen, die weit von der maternalen Toxizität entfernt sind. Dieser Effekt steigert sich dosisabhängig, wobei er bei den applizierten CUMORIT-Dosen stärker ausgeprägt ist als bei den applizierten Hydroxyharnstoff-Dosen.

2. Sowohl *Hydroxyharnstoff* als auch CUMORIT führen zu einer Gewichtsverminderung der Feten. Auch dieser Effekt steigert sich in beiden Fällen dosisabhängig, wobei er bei den verwendeten Hydroxyharnstoff-Dosen insgesamt stärker ausgeprägt ist als nach Gabe von CUMORIT.

3. Das gleiche gilt für die von uns als Retardierungsmerkmale am Skelett eingestuft strukturellen Anomalien. Auch für die Variationen am Skelett ergab sich nach Gabe von CUMORIT ein Anstieg gegenüber den Kontrollfeten. Nach der Gabe von *Hydroxyharnstoff* konnte kein eindeutiger Anstieg der Variationen registriert werden. Bei den Variationen an den mit CUMORIT behandelten Tieren zeigen sich als Besonderheit die porösen Knochenstrukturen.

4. Die aus der Literatur bekannten Mißbildungen nach Gabe von *Hydroxyharnstoff*^{9, 10, 11} konnten reproduziert werden.

5. Auch nach Gabe von CUMORIT beobachteten wir strukturelle Abnormitäten, deren Häufigkeit sich dosisabhängig steigerte. Es handelt sich um einen ausgeprägten Anstieg der als leicht eingestuften strukturellen Abnormitäten am Schädel (Verwachsen des Os zygomaticum) und der oberen Extremitäten (Verkürzung des Humerus). Außerdem verzeichneten wir einen geringen Anstieg der leichteren Mißbildungen am Brustbein und an der Wirbelsäule.

6. Bei den schweren strukturellen Abnormitäten fiel das gehäufte Auftreten von Verbiegungen der oberen Extremitäten nach Gabe von extrem hohen Dosen von CUMORIT auf. Diese Dosen ließen die überwiegende Zahl der Feten absterben. Diese Verbiegungen der Extremitäten-Knochen konnten wir nach Gabe von *Hydroxyharnstoff* kaum beobachten. Es ist uns aus der Literatur auch nicht bekannt. Oft traten diese Verbiegungen gleichzeitig

mit einer Veränderung der Knochenbälkchenstruktur auf, die wir als „poröse Knochen“ bezeichneten. Es kann angenommen werden, daß diese Veränderungen der Bälkchenstruktur die Ursache für die Verbiegungen darstellt.

Diese Befunde weisen darauf hin, daß CUMORIT zumindest im Tierversuch ein gewisses Potential besitzt, strukturelle Abnormitäten zu induzieren. Dieses Potential unterscheidet sich jedoch deutlich von dem nach Gabe von den „klassischen“ Teratogenen. Es handelt sich zweifellos *nicht* um eine echte Interferenz mit embryonalen Differenzierungsvorgängen während der Organogenese. Die Relevanz dieses — mit extremen Dosen beobachteten — Befundes für den Menschen ist zweifelhaft.

Über die Ursachen der embryotoxischen Effekte nach CUMORIT gibt die vorliegende Arbeit keine Auskunft. Es könnte der embryoletale und der gewichtsretardierende Effekt des CUMORITS durch eine Plazentainsuffizienz bedingt sein, die Verbiegungen an den Extremitäten und die welligen Rippen möglicherweise durch eine Störung des Hormonhaushaltes, der zu einer Uterushypertonie oder prämaternen Kontraktionen führt.^{12, 13} Möglicherweise besteht bei den beobachteten Strukturveränderungen der Extremitätenknochen eine Parallele zu den von OVNER¹⁴ beobachteten Veränderungen nach Gabe von Östradiol.

Eine weitere offene Frage ist, inwieweit die verschiedenen synthetischen Hormonpräparate, wie sie zum Beispiel im CUMORIT ORAL enthalten sind, ähnliche Effekte im Tierversuch zeigen würden.^{15, 16}

Literaturverzeichnis

- 1 Schwangerschaftsverlauf und Kindesentwicklung. Forschungsbericht/Deutsche Forschungsgemeinschaft, Verlag Harald Bold KG Boppard 55 (1977)
- 2 HARKERT, S., und T. v. KREYBIG: Die Wirkung eines Östrogen/Gestagen-Kombinationspräparates auf die vorgeburtliche Entwicklung der Ratte. Deutsche Z. Mund-Kiefer-Gesichts-Chir. 3 (1979), 169–176
- 3 GOODMAN, L.S., und A. GILMAN: The pharmacological basis of therapeutics. Mac Millan Publishing Co., Inc., New York (1975), 1294
- 4 WENK, M.: Dissertation Freie Universität Berlin 1983
- 5 PÄTAU, K.: Zur statistischen Beurteilung von Meßreihen. Biol. Zentralblatt 63 (1943), 152–168
- 6 CLAUS, G., und H. EBNER: Grundlagen der Statistik für Psychologen, Pädagogen und Soziologen. Verlag H. Deutsch, Frankfurt (1971), 235–238
- 7 PLATZEK, T., G. BOCHERT, W. SCHNEIDER, D. NEUBERT: Embryotoxicity Induced by Alkylating Agents: 1. Ethylmethanesulfonate as a Teratogen in Mice—A Model for Dose-Response Relationships of Alkylating Agents. Archives of Toxicology, accepted 1.6.82 for publication
- 8 LORKE, D.: Embryotoxische Wirkung an der Ratte. Naunyn-Schmiedeberg's Archiv. Experimentelle Pathologie und Pharmakologie 250 (1965), 360–382
- 9 CHAUBE, S., und M.L. MURPHY: The Effects of Hydroxyurea and Related Compounds on the Rat Fetus. Cancer Research Volume 26, Number 7, Part 1 (1966), 1448–1457
- 10 SCOTT, W.J., et al.: DNA Synthesis Inhibition and Cell death Associated with Hydroxyurea Teratogenesis in Rat Embryos. Developmental Biology 26 (1971), 306–315
- 11 WILSON, J.G., und W.J. SCOTT: Comparative Distribution and Embryotoxicity of Hydroxyurea in Pregnant Rats and Rhesus Monkeys. Teratology, Volume 11 (1975), 169–178
- 12 CARPENT, G., und L. DESCLIN: Progress of Pregnancy and Foetal Morphology after early Pituitary Transplantation and Hormonal Therapy in the Rat. Acta Endocrinologica 55 (1967), 10–30
- 13 BARTHOLOMEUSZ, R.K., und N.W. BRUCE: Effects of Maternal Progesterone Supplementation on Fetal, Placental and Corpus Luteal Weights in the Rat. Biology of Reproduction 15 (1976), 84–89
- 14 ORNOY, A.: Transplacental Effects of Estrogen on Osteogenesis in Rat Foetuses. Pathology 5 (1973), 183–188
- 15 GAL, I., et al.: Hormonal Pregnancy Tests and Congenital Malformation. Nature Vol. 216 (1967), 83

- 16 GAL, I., et al.: Risk and Benefits of the Use of Hormonal Pregnancy Test Tablets. *Nature* Vol. **240** (1972), 241–242
- 17 D. NEUBERT et al.: Drug-Induced Damage to the Embryo or Fetus, in: *Current Topics in Pathology*, Vol. **69** (1980), 259–266

A N H A N G

Tabelle 1 A M U T T E R T I E R E u n d W Ü R F E

	Kontrolle n	%	Lösungsmittelkontrolle n	%	p
Anzahl der Würfe	69		18		
Würfe vollst. resorb.	0		0		
Implantationsstellen	662		174		
Würfe mit Resorpt.	25	36,2	9	50,0	> 0,05
Resorpt. ges. (ohne 2.)	41	6,2	18	10,3	
Resorpt. mitte u. spät	27	4,1	13	7,5	> 0,05
Lebende Feten	621		156		
Mittelgewicht d. Feten		4,80 g		4,70 g	
Standardabweichung		± 0,32 g		± 0,24 g	
Runts (Gew. < 3,19 g)	1		0		< 0,05
Implantationen pro Wurf*	9,6 (± 2,1)		9,7 (± 1,7)		
Lebende Feten pro Wurf*	9,0 (± 2,3)		8,7 (± 2,6)		
Resorpt. ges. pro Wurf*	0,6 (± 1,1)		1,0 (± 1,3)		
Resorpt. mitte u. spät pro Wurf*	0,4 (± 1,0)		0,7 (± 1,2)		

* Mittelwert (± Standardabweichung).
%-Angabe in Reihe 4: in % der Anzahl der Würfe; %-Angabe in Reihe 5, 6: in % der Anzahl der Implant.
p > 0,05 = nicht signifikant; p < 0,05 = signifikant.

Tabelle 2 TERATOLOGISCHE GESAMTBEURTEILUNG, AUFTEILUNG IN RETARDIERUNGEN;
VARIATIONEN; MALFORMATIONEN GESAMT; MALFORMATIONEN MINOR; MALFORMATIONEN MAJOR

	Kontrolle n	%	Lösungsmittelkontrolle n	p
Anzahl der Feten	621		156	
O.B.	434	69,9	64,1	p > 0,05
nicht O.B.	187	30,1	35,9	p > 0,05
Feten m. Retard.	131	22,1	16,0	p > 0,05
Feten m. Variat.	74	11,9	7,7	p > 0,05
Feten m. Malform. gesamt	39	6,3	16,7	p < 0,05
Malform. Minor	35	5,6	16,7	p < 0,05
Malform. Major	4	0,6	0,6	
> 3 Malform. Minor	0	0	0,6	
> 3 Malform. Major	0	0	0	
> 3 Malform. gesamt	0	0	0,6	
Feten m. Retard. u. mit Variat.	34	5,5	3	1,9
Feten m. Retard. u. mit Malform. gesamt	21	3,4	5	3,2
Feten m. Variat. u. mit Malform. gesamt	7	1,1	0	0
Feten m. Malform. minor u. m. Malform. major	0	0	1	0,6
Feten m. Malform. minor u. m. Retard.	20	3,2	5	3,2
Feten m. Malform. minor u. m. Variat.	6	1,0	0	0
Feten m. Malform. major u. m. Variat.	1	0,2	0	0
Feten m. Malform. major u. m. Retard.	1	0,2	1	0,6

Tabelle 3

- 59 -

ABNORMITÄTEN BEI KONTROLLEN UND LÖSUNGSMITTELKONTROLLEN

	Kontrolle		Lösungsmittelkontrolle		χ^2
	n	%	n	%	
Anzahl d. Feten	621	100	156	100	
nicht O.B.	187	30,1	56	35,9	1,68
nicht O.B. -Schädel	105	16,9	32	20,5	0,88
Fontanelle sehr groß	13	2,1	0	0	2,17
Schädeldach mangelh. verknöchert	87	14,0	13	8,3	3,09
Os Zygomaticum verw., eins.	19	3,1	19	12,2	} 20,68
Os Zygomaticum verw., bds.	8	1,3	4	2,6	
nicht O.B. -Sternum	35	5,6	5	3,2	1,05
Fehlen v. O.Z.	0	0	1	0,6	0,56
oberstes O.Z. gekerbt	25	4,0	3	1,9	1,04
zusätzl. O.Z.	9	1,5	0	0	1,19
2 O.Z. verw.	2	0,3	1	0,6	0,02
nicht O.B. -Rippen	40	6,4	9	5,8	0,01
Rippen wellig	40	6,4	9	5,8	0,01
nicht O.B. -Wirbelsäule	49	7,9	13	8,3	0,0002
Halswirbelsäule	0	0	0	0	
Brustwirbelsäule	48	7,7	13	8,3	0,007
Lendenwirbelsäule	1	0,2	1	0,6	0,03
Kreuzbein	0	0	0	0	
1 - 2 O.Z. betr.	48	7,7	11	7,1	0,014
> 2 O.Z. betr.	1	0,2	2	1,3	1,68
ventr. O.Z. trommel- schlegelf., sym.	38	6,1	10	6,4	0,002
2 ventr. O.Z. sym.	7	1,1	3	1,9	0,15
ventr. O.Z. trommel- schlegelf., asym.	3	0,5	6	3,9	9,55
2 ventr. O.Z. asym.	0	0	1	0,6	0,56
lat. O.Z. fehlen	0	0	1	0,6	0,56
irreg. O.Z.	0	0	1	0,6	0,56
nicht O.B. -Schwanz	2	0,3	0	0	0,03
Schwanz geknickt	2	0,3	0	0	0,03
nicht O.B. -Becken	0	0	0	0	
nicht O.B. -Extremitäten	6	1,0	4	2,6	1,43
vord. Extremitäten	2	0,3	0	0	0,03
Vorderpfoten manglh. verknöchert	1	0,2	0	0	0,56
Scapula verbg., eins.	1	0,2	0	0	0,56
Humerus verbg., eins.	1	0,2	0	0	0,56
hintere Extremitäten	4	0,6	4	2,6	2,82
Hinterpfoten mangelh. verknöchert	4	0,6	4	2,6	2,82
irreg. Stellung der Hinterpfoten	1	0,2	0	0	0,56

Tabelle 3A

KONTROLLE

Auftreten von Retardierungen, Variationen, Malformationen
in den einzelnen Körperregionen

	n	%
Anzahl der Feten	777	
Feten ohne Befund (= O.B.)	534	68,7
Feten mit Abnormitäten	243	31,3
<u>Schädel</u> nicht O.B.	137	17,6
Retardierungen	107	13,8
Malformationen gesamt	50	6,4
Malformationen minor	50	6,4
Malformationen major	0	0,0
<u>Sternum</u> nicht O.B.	40	5,2
Retardierungen	1	0,1
Variationen	37	4,8
Malformationen gesamt	3	0,4
Malformationen minor	3	0,4
<u>Rippen</u> nicht O.B.	49	6,3
Variationen	49	6,3
Malformationen gesamt	0	0,0
<u>Wirbelsäule</u> nicht O.B.	62	8,0
Halswirbelsäule	0	0,0
Brustwirbelsäule	61	7,9
Lendenwirbelsäule	2	0,3
Kreuzbein	0	0,0
1 - 2 Ossifikationszentren betroffen	59	7,6
> 2 Ossifikationszentren betroffen	3	0,4
Retardierungen	56	7,2
Malformationen gesamt	9	1,2
Malformationen minor	9	1,2
Malformationen major	1	0,1
<u>Schwanz</u> nicht O.B.	2	0,3
Malformationen gesamt	2	0,3
Malformationen major	2	0,3
<u>Becken</u> nicht O.B.	0	0,0
<u>Extremitäten</u> nicht O.B.	10	1,3
vordere Extremitäten	2	0,3
hintere Extremitäten	8	1,0
Retardierungen	8	1,0
Variationen	0	0,0
Malformationen gesamt	2	0,3
Malformationen minor	0	0,0
Malformationen major	2	0,3

Tabelle 3B

KONTROLLE

Abnormitäten im Einzelnen

	n	%
Anzahl der Feten	777	
Feten ohne Befund (= O.B.)	534	68,7
Feten mit Abnormitäten	243	31,3
<u>Schädel</u> nicht O.B.	137	17,6
Fontanelle sehr groß	13	1,7
Schädeldach mangelhaft verknöchert	100	12,9
Os zygomaticum einseitig verwachsen	38	4,9
Os zygomaticum beidseitig verwachsen	12	1,5
<u>Sternum</u> nicht O.B.	40	5,2
Fehlen von Ossifikationszentren	1	0,1
oberstes Ossifikationszentrum gekerbt	28	3,6
zusätzliches Ossifikationszentrum	9	1,2
2 Ossifikationszentren verwachsen	3	0,4
<u>Rippen</u> nicht O.B.	49	6,3
wellig	49	6,3
<u>Wirbelsäule</u> nicht O.B.	62	8,0
Halswirbelsäule	0	0,0
Brustwirbelsäule	61	7,9
Lendenwirbelsäule	2	0,3
Kreuzbein	0	0,0
1 - 2 Ossifikationszentren betroffen	59	7,6
> 2 Ossifikationszentren betroffen	3	0,4
trommelschlegelförmig symmetrisch	48	6,2
2 ventrale Ossifikationszentren sym.	10	1,3
trommelschlegelförmig asymmetrisch	9	1,2
2 ventrale Ossifikationszentren asym.	1	0,1
laterale Ossifikationszentren fehlen	1	0,1
irreguläre Ossifikationszentren	1	0,1
<u>Schwanz</u> nicht O.B.	2	0,3
geknickt	2	0,3
<u>Becken</u> nicht O.B.	0	0,0
<u>Extremitäten</u> nicht O.B.	10	1,3
vordere Extremitäten betroffen	2	0,3
hintere Extremitäten betroffen	8	1,0
Vorderpfoten mangelhaft verknöchert	1	0,1
Hinterpfoten mangelhaft verknöchert	8	1,0
Scapula verbogen einseitig	1	0,1
Humerus verbogen einseitig	1	0,1
irreguläre Stellung der Hinterpfoten	1	0,1

Tabelle 10

HYDROXYHARNSTOFF (mg/kg)

TERATOLOGISCHE GESAMTBURTEILUNG, ABNORMITÄTEN IN DEN EINZELNEN KÖRPERREGIONEN

	200	300	350	400	450	550
	n	n	n	n	n	n
	%	%	%	%	%	%
Anzahl der Feten	95	137	111	156	113	97
O.B.	66	40	18	16,2	0	0
Feten m. Abnorm.	29	97	93	83,8	100	100
Schädel	13	46	54	48,6	87,2	97
Sternum	6	7	9	8,1	43,6	82
Rippen	3	1	0,7	0	1,9	11,3
Wirbelsäule	9	83	82	73,9	98,7	97
Halswirbelsäule	0	0	0	0	2,6	21,6
Brustwirbelsäule	9	82	81	73,0	98,1	97
Lendenwirbelsäule	0	7	28	25,2	78,8	96
Kreuzbein	0	2	12	10,8	73,7	97
1 - 2 O.Z. betr.	8	44	32	28,8	1,9	0
> 2 O.Z. betr.	1	39	50	45,0	96,8	100
Schwanz	1	4	6	5,4	44,9	93
Becken	0	0	0	0	1,9	16,5
Extremitäten	0	6	4	3,6	32,0	77
vordere Extr. betr.	0	1	0,7	0	7,0	38
hintere Extr. betr.	0	5	3,6	2,7	25,0	65

Tabelle 11 CUMORIT (mg/kg) TERATOLOGISCHE GESAMTBEURTEILUNG
ABNORMITÄTEN IN DEN EINZELNEN KÖRPERREGIONEN

	0,0625 n	0,125 n	0,25 n	0,5 n	1,0 n	1,5 n	%
Anzahl der Feten	87	54	109	221	144	110	
O.B.	61	43	79,6	52,3	43,0	32,6	11,8
Feten m. Abnorm.	26	11	20,4	47,7	57,0	67,4	13
Schädel	6	1	1,8	38,5	45,7	57,0	86
Sternum	4	4	7,4	7,3	6,8	8,3	17
Rippen	6	6	11,1	6,4	17,2	22,2	65
Wirbelsäule	10	1	1,8	7,3	8,1	12,5	26
Halswirbelsäule	0	0	0	0	0	0	0
Brustwirbelsäule	10	1	1,8	7,3	8,1	9,7	26
Lendenwirbelsäule	0	0	0	0	0	2,8	3
Kreuzbein	0	0	0	0	0	0	2
1 - 2 O.Z. betr.	10	1	1,8	7,3	8,1	12,5	18
> 2 O.Z. betr.	0	0	0	0	0	0	8
Schwanz	1	0	0	0	0	2,7	3
Becken	0	0	0	0	0	0	0,9
Extremitäten	5	3	5,6	1,8	10,9	10,4	54
vordere Extr. betr.	3	2	3,7	1,8	9,0	9,0	50
hintere Extr. betr.	3	1	1,8	0,9	2,7	2,1	13
							11,8

Tabelle 12 HYDROXYHARNSTOFF (mg/kg)
RETARDIERUNGEN IN DEN EINZELNEN KÖRPERREGIONEN

	200		300		350		400		450		550	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Anzahl der Feten	95		137		111		156		113		97	
O.B.	66	69,5	40	29,2	18	16,2	0	0	0	0	0	0
nicht O.B.	29	30,5	97	70,8	93	83,8	156	100	113	100	97	100
Feten m. Retard.	19	20,0	89	65,0	80	72,1	131	84,0	113	100	97	100
Retard. - Schädel	12	12,6	42	30,7	43	38,7	113	72,4	102	90,3	94	96,9
Retard. - Sternum	0	0	0	0	0	0	18	11,5	13	11,5	39	40,2
Retard. - Wirbelsäule	8	8,4	69	50,4	57	51,3	76	48,7	44	38,9	34	35,0
1 - 2 O.Z. betr.	7	7,4	44	32,1	33	29,7	33	21,1	17	15,0	6	6,2
> 2 O.Z. betr.	1	1,0	25	18,2	24	21,6	43	27,6	27	23,9	28	28,9
Retard. - Becken	0	0	0	0	0	0	3	1,9	1	0,9	9	9,3
Retard. - Extrem.	0	0	5	3,6	2	1,8	21	13,5	40	35,4	27	27,8
vordere Extr. betr.	0	0	0	0	0	0	0	0	4	3,5	1	1,0
hintere Extr. betr.	0	0	5	3,6	2	1,8	21	13,5	40	35,4	26	26,8

Tabelle 13

H Y D R O X Y H A R N S T O F F (mg/kg)

RETARDIERUNGEN IM EINZELNEN

	200	300	350	400	450	550
	n	%	n	%	n	%
Anzahl der Feten	95		111		113	
nicht O.B.	29	30,5	70,8	83,8	100	97
Feten m. Retard.	19	20,0	65,0	72,1	113	97
Schädel	12	12,6	30,7	38,7	84,0	100
Fontanelle sehr groß	2	2,1	0	2,7	72,4	94
Schädeldach mangelh.	12	12,6	30,7	37,8	1,9	5
verknöchert			42	37,8	102	94
Sternum	0	0	0	0	11,5	39
fehlen von O.Z.					13	40,2
Wirbelsäule	8	8,4	50,4	51,3	48,7	34
1 - 2 O.Z. betr.	7	7,4	32,1	29,7	21,1	6
> 2 O.Z. betr.	1	1,0	18,2	21,6	27,6	28
ventrale O.Z.	7	7,4	49,6	50,4	37,1	14
trommelschlegelf., sym.			56			
2 ventrale O.Z. sym.	2	2,1	10,9	9,0	27,6	14
ventrale O.Z. fehlen	0	0	0	0	2,6	19
Becken	0	0	0	0	1,9	9
O.Z. fehlen						
Extremitäten	0	0	3,6	1,8	13,5	27
Vorderpfoten	0	0	0	0	0	1
mangelh. verkn.					3,5	1,0
Hinterpfoten	0	0	5	1,8	21	26
mangelh. verkn.					13,5	26,8

Tabelle 14

H Y D R O X Y H A R N S T O F F (mg/kg)
VARIATIONEN IN DEN EINZELNEN KÖRPERREGIONEN

	200 n	%	300 n	%	350 n	%	400 n	%	450 n	%	550 n	%
Anzahl der Feten	95		137		111		156		113		97	
O. B.	66	69,5	40	29,2	18	16,2	0	0	0	0	0	0
nicht O. B.	29	30,5	97	70,8	93	83,8	156	100	113	100	97	100
Feten m. Variat.	9	9,5	4	2,9	3	2,7	9	5,8	9	8,0	15	15,5
Variat. - Sternum	6	6,3	2	1,5	3	2,7	7	4,5	5	4,4	2	2,1
Variat. - Rippen	3	3,2	1	0,7	0	0	2	1,3	5	4,4	8	8,2
Variat. - Extrem.	0	0	1	0,7	0	0	1	0,6	1	0,8	6	6,2
vordere Extr. betr.	0	0	1	0,7	0	0	1	0,6	1	0,8	5	5,1
hintere Extr. betr.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1,0

Tabelle 15

H Y D R O X Y H A R N S T O F F (mg/kg)

VARIATIONEN IM EINZELNEN

	200	300	350	400	450	550	
	n	%	n	%	n	%	n
Anzahl der Feten	95	137	111	156	113	97	100
nicht O.B.	29	30,5	70,8	83,8	100	100	100
Feten m. Variat.	9	9,5	2,9	2,7	5,8	8,0	15,5
Variat. - Sternum	6	6,3	1,5	2,7	4,5	4,4	2,1
oberstes O.Z. gekerbt	3	3,2	0,7	0,9	2,6	1,8	2,1
zusätzliche O.Z.	3	3,2	0,7	1,8	1,9	3,5	0
Variat. - Rippen	3	3,2	0,7	0	1,3	4,4	8,2
13. Rippe fehlt	0	0	0	0	0,6	0	7
Rippen wellig	3	3,2	0,7	0	0,6	4,4	1,0
Variat. - Extrem.	0	0	0,7	0	0,6	0,9	6,2
vord. Extr. betr.	0	0	0,7	0	0,6	0,9	5,1
Scapula porös eins.	0	0	0,7	0	0	0	0
Scapula porös bds.	0	0	0	0	0	0,9	4,1
Humerus porös eins.	0	0	0	0	0	0	1,0
Humerus porös bds.	0	0	0	1	0,6	0	0
Radius - Ulna porös eins.	0	0	0	0	0	0	0
Radius - Ulna porös bds.	0	0	0	1	0,6	0	0
hintere Extr. betr.	0	0	0	0	0	0,9	0
Femur porös eins.	0	0	0	0	0	0	0
Femur porös bds.	0	0	0	0	0	0	1,0

Tabelle 16 H Y D R O X Y H A R N S T O F F (mg/kg)
MALFORMATIONEN GESAMT (MINOR + MAJOR) IN DEN EINZELNEN KÖRPERREGIONEN

	200	300	350	400	450	550
	n	%	n	%	n	%
Anzahl der Feten	95	137	111	156	113	97
O.B.	66	69,5	29,2	16,2	0	0
nicht O.B.	29	30,5	70,8	83,8	113	0
Feten m. Malform. ges.	6	6,3	36,5	63,1	112	100
Malform. - Schädel	3	3,2	10,9	33,3	90	97
Malform. - Sternum	0	0	3,6	5,4	40	96
Malform. - Rippen	0	0	0	0	1	60,8
Malform. - Wirbelsäule	2	2,1	29,2	50,4	111	4,1
Malform. - Schwanz	1	1,0	2,9	5,4	68	100
Malform. - Becken	0	0	0	0	6	95,9
Malform. - Extrem.	0	0	0	0	5,3	9,3
vordere Extr. betr.	0	0	0	2,7	41	68,4
hintere Extr. betr.	0	0	0	0	10	36,1
			3	2,7	38	60,8

Tabelle 17

H Y D R O X Y H A R N S T O F F (mg/kg)
MALFORMATIONEN MINOR IN DEN EINZELNEN KÖRPERREGIONEN

	200	300	350	400	450	550	
	n	%	n	%	n	%	%
Anzahl der Feten	95	137	111	156	113	97	
O.B.	66	69,5	29,2	16,2	0	0	0
nicht O.B.	29	30,5	70,8	83,8	113	0	100
Feten m. Malform. minor	5	5,3	35,0	61,3	107	96	99,0
Malform. minor - Schädel	3	3,2	10,9	30,6	60	53,1	78,3
Malform. minor - Sternum	0	0	3,6	5,4	40	35,4	60,8
Malform. minor - Wirbel-							
säule	2	2,1	39	44,1	140	94	96,9
1 - 2 O.Z. betr.	2	2,1	33	29,7	35	8	8,2
> 2 O.Z. betr.	0	0	6	14,4	105	83,2	88,7
Malform. minor - Extrem.	0	0	0	1,8	11	7,0	15,5
vordere Extr. betr.	0	0	0	0	0	0	0
hintere Extr. betr.	0	0	0	1,8	11	7,0	15,5

Tabelle 18

H Y D R O X Y H A R N S T O F F (mg/kg)
MALFORMATIONEN MAJOR IN DEN EINZELNEN KÖRPERREGIONEN

	200	300	350	400	450	550	
	n	n	n	n	n	n	%
Anzahl der Feten	95	137	111	156	113	97	
O.B.	66	69,5	29,2	16,2	0	0	0
nicht O.B.	29	30,5	70,8	83,8	113	97	100
Feten mit							
Malform. major	1	1,0	4,4	21,6	110	97,3	100
Schädel	0	0	0	6,3	53,2	69,0	99,0
Rippen	0	0	0	0	1	0,9	4,1
Wirbelsäule	0	0	2,9	18,9	83,3	93,8	100
1 - 2 O.Z. betr.	0	0	2,9	8,1	14,1	8,8	1,0
> 2 O.Z. betr.	0	0	0	10,8	69,2	85,0	99,0
Schwanz	1	1,0	2,9	5,4	44,9	60,2	95,9
Becken	0	0	0	0	0	5,3	9,3
Extrem.	0	0	0	2,7	35	32,7	68,0
vordere Extr. betr.	0	0	0	0	11	8,8	35
hintere Extr. betr.	0	0	0	2,7	30	30,1	57,8

Tabelle 19
HYDROXYHARNSTOFF (mg/kg)
MALFORMATIONEN MINOR IM EINZELNEN

	200	300	350	400	450	550
	n	n	n	n	n	n
	%	%	%	%	%	%
Anzahl der Feten nicht O.B.	95 29	137 30,5	111 70,8	156 83,8	113 100	97 100
Feten mit Malform. minor	5	5,3	48	61,3	149	95,5
Schädel	3	3,2	15	30,6	67	42,9
Os Zygomat. verw. eins.	1	1,0	8	15,3	25	16,0
Os Zygomat. verw. bds.	2	2,1	7	15,3	42	26,9
zusätzl. O.Z. über						
Os nasale *	0	0	0	0	0	0
Sternum	0	0	5	5,4	48	30,8
2 O.Z. verwachsen	0	0	5	4,5	43	27,6
> 2 O.Z. verwachsen	0	0	0	0,9	2	1,3
Sternum gespalten	0	0	0	0	1	0,6
Sternum irreg. verkn.	0	0	0	0	2	1,3
Wirbelsäule	2	2,1	39	28,5	49	89,7
1 - 2 O.Z. betr.	2	2,1	33	29,7	35	22,4
> 2 O.Z. betr.	0	0	6	14,4	105	67,3
						94
						8
						8,2
						88,7

* ist in der Summe der Feten mit Malformationen minor nicht enthalten.

Tabelle 19
HYDROXYHARNSTOFF (mg/kg)

Fortsetzung	MALFORMATIONEN MINOR IM EINZELNEN											
	200	300	350	400	450	550						
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Anzahl der Feten	95		137		111		156		113		97	
ventrale O.Z. trom- melschlegelf. asym.	2	2,1	34	24,8	45	40,5	132	84,6	104	92,0	91	93,8
2 ventrale O.Z. asym.	0	0	7	5,1	3	2,7	39	25,0	63	55,8	66	68,0
ventrale O.Z. fehlen (BWS/LWS/KWS)	0	0	1	0,7	4	3,6	34	21,8	57	50,4	65	67,0
laterale O.Z. fehlen	0	0	1	0,7	0	0	2	1,3	10	8,8	35	36,1
Atlas gespalten	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0,9	3	3,1
Extremitäten	0	0	0	0	2	1,8	11	7,0	10	8,8	15	15,5
vordere Extr. betr.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Humerus kurz eins.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Humerus kurz bds.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Radius - Ulna	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
kurz eins.												
Radius - Ulna	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
kurz bds.												
hintere Extremit. betr.	0	0	0	0	2	1,8	11	7,0	10	8,8	15	15,5
Femur kurz eins.	0	0	0	0	1	0,9	0	0	0	0	2	2,1
Femur kurz bds.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Tibia kurz eins.	0	0	0	0	1	0,9	11	7,0	8	7,1	14	14,4
Tibia kurz bds.	0	0	0	0	0	0	0	0	2	1,8	0	0

Tabelle 20
Fortsetzung: HYDROXYHARNSTOFF (mg/kg)
MALFORMATIONEN MAJOR IM EINZELNEN

	200	300	350	400	450	550	
	n	n	n	n	n	n	%
Anzahl der Feten	95	137	111	156	113	97	
Schwanz	1	1,0	2,9	5,4	44,9	60,2	95,9
Schwanz fehlt	0	0	1,5	0,9	12,8	35,4	83,5
Schwanz kurz	0	0	0,7	2,7	29,5	19,5	11,3
Schwanz geknickt	1	1,0	1,5	4,5	19,2	16,8	6,2
Becken	0	0	0	0	0	5,3	9,3
Os ischii geknickt	0	0	0	0	0	5,3	7,2
Os pubis geknickt	0	0	0	0	0	0	1,0
Os ilium m. Wirbel verw.	0	0	0	0	0	0	1,0
Extremitäten	0	0	0	0	0	32,7	68,0
vordere Extr. betr.	0	0	0	2,7	7,0	8,8	36,1
Scapula verbg. eins.	0	0	0	0	0	0	0
Scapula verbg. bds.	0	0	0	0	0	4,4	1,0
Proc. delt. fehlt eins.	0	0	0	0	0	0	18,6
Proc. delt. fehlt bds.	0	0	0	0	0	0	7,2
Humerus verbg. eins.	0	0	0	0	0	0	1,0
Humerus verbg. bds.	0	0	0	0	0	0	0
Radius-Ulna verbg. eins.	0	0	0	1	0,6	0	0
Radius-Ulna verbg. bds.	0	0	0	1	0,6	0	1,0
Radius fehlt eins.	0	0	0	0	0	0,9	1,0
Radius fehlt bds.	0	0	0	0	0	0	0

Tabelle 20
Fortsetzung:
MALFORMATIONEN MAJOR IM EINZELNEN

	200	300	350	400	450	550
	n	n	n	n	n	n
	%	%	%	%	%	%
Anzahl der Feten	95	137	111	156	113	97
Ulna fehlt eins.	0	0	0	2	1,3	0
Ulna fehlt bds.	0	0	0	2	1,3	1,8
< 3 Metacarp. eins.	0	0	0	2	1,3	2,6
< 3 Metacarp. bds.	0	0	0	3	1,9	2,6
Syndactylie eins.	0	0	0	0	0	0
Syndactylie bds.	0	0	0	0	0	0
Oligodactylie eins. *	0	0	0	1	0,6	0,9
Oligodactylie bds. *	0	0	0	2	1,3	2,6
irreg. Stellung der Vorderpfoten	0	0	0	7	4,5	0
hintere Extrem. betr.	0	0	3	30	19,2	30,1
Femur geknickt eins.	0	0	0	0	0	0
Femur geknickt bds.	0	0	0	0	0	0
Tibia fehlt eins.	0	0	0	13	8,3	16
Tibia fehlt bds.	0	0	0	1	0,6	7
Tibia - Fibula geknickt eins.	0	0	0	4	2,6	0
Tibia - Fibula geknickt bds.	0	0	1	1	0,6	0,9
< 3 Metatarsalia eins.	0	0	1	2	1,3	0,9
< 3 Metatarsalie bds.	0	0	0	0	0	0
Oligodactylie eins. *	0	0	1	2	1,3	0,9
Oligodactylie bds. *	0	0	0	0	0	0
irreg. Stellung der Hinterpfoten	0	0	3	20	12,8	20,3
					23	32
						33,0

* < 3 Phalangen vorhanden, ist in Gesamtsumme nicht enthalten.

Tabelle 21

C U M O R I T (mg/kg)
RETARDIERUNGEN IN DEN EINZELNEN KÖRPERREGIONEN

	0,0625	0,125	0,25	0,5	1,0	1,5	
	n	n	n	n	n	n	%
Anzahl der Fetten	87	54	109	221	144	110	
O.B.	61	43	57	95	47	13	11,8
nicht O.B.	26	11	52	126	97	97	88,2
Fetten m. Retard.	17	3	39	100	79	89	80,9
Retard. - Schädel	6	1	36	91	69	85	77,3
Retard. - Sternum	0	0	0	1	2	5	4,5
Retard. - Wirbelsäule	10	0	6	17	14	24	21,8
1 - 2 O.Z. betr.	10	0	6	17	14	17	15,4
> 2 O.Z. betr.	0	0	0	0	0	7	6,4
Retard. - Becken	0	0	0	0	0	0	0
Retard. - Extrem.	5	2	1	6	3	11	10,0
vordere Extr. betr.	3	1	1	2	2	2	1,8
hintere Extr. betr.	3	1	1	6	1	10	9,1

Tabelle 24

C U M O R I T (mg/kg)
VARIATIONEN IM EINZELNEN

	0,0625	0,125	0,25	0,5	1,0	1,5
	n	n	n	n	n	n
	%	%	%	%	%	%
Anzahl der Feten	87	54	109	221	144	110
nicht O.B.	26	11	52	47,7	97	67,4
Feten m. Variat.	10	8	15	13,8	28	26,4
Variat. - Sternum	4	4	8	7,3	7	4,9
oberstes O.Z. gekerbt	4	4	8	7,3	5	3,5
zusätzliche O.Z.	0	0	0	0	3	2,1
Variat. - Rippen	6	6	7	6,4	32	22,2
13. Rippe fehlt	0	0	1	0,9	1	0,7
Rippen wellig	6	6	6	5,5	31	21,5
Variat. - Extrem.	0	1	1	0,9	8	5,6
vord. Extr. betr.	0	1	1	0,9	8	5,6
Scapula porös eins.	0	1	0	0	1	0,7
Scapula porös bds.	0	0	1	0,9	7	4,9
Humerus porös eins.	0	0	0	0	1	0,7
Humerus porös bds.	0	0	0	0	2	1,4
Radius - Ulna porös eins.	0	0	0	0	1	0,7
Radius - Ulna porös bds.	0	0	0	0	0	0
hintere Extr. betr.	0	0	0	0	0	0
Femur porös eins.	0	0	0	0	0	0
Femur porös bds.	0	0	0	0	0	0

Tabelle 25

C U M O R I T (mg/kg)

MALFORMATIONEN GESAMT (MINOR + MAJOR) IN DEN EINZELNEN KÖRPERREGIONEN

	0,0625		0,125		0,25		0,5		1,0		1,5	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Anzahl der Feten	87		54		109		221		144		110	
O.B.	61	70,1	43	79,6	57	52,3	95	43,0	47	32,6	13	11,8
nicht O.B.	26	29,9	11	20,4	52	47,7	126	57,0	97	67,4	97	88,2
Feten m. Malform. ges.	1	1,1	2	3,7	24	22,0	59	26,7	49	34,0	70	63,6
Malform. - Schädel	0	0	0	0	21	19,3	43	19,5	36	25,0	43	39,1
Malform. - Sternum	0	0	0	0	0	0	3	1,4	3	2,1	5	4,5
Malform. - Rippen	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Malform. - Wirbelsäule	0	0	1	1,8	2	1,8	1	0,4	5	3,5	7	6,4
Malform. - Schwanz	1	1,1	0	0	0	0	0	0	4	2,8	3	2,7
Malform. - Becken	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0,9
Malform. - Extrem.	0	0	1	1,8	1	0,9	17	7,7	10	6,9	42	38,2
vordere Extr. betr.	0	0	1	1,8	1	0,9	17	7,7	9	6,2	42	38,2
hintere Extr. betr.	0	0	0	0	0	0	0	0	2	1,4	7	6,4

Tabelle 26

C U M O R I T (mg/kg)

MALFORMATIONEN MINOR IN DEN EINZELNEN KÖRPERREGIONEN

	0,0625 n	%	0,125 n	%	0,25 n	%	0,5 n	%	1,0 n	%	1,5 n	%
Anzahl der Feten	87		54		109		221		144		110	
O.B.	61	70,1	43	79,6	57	52,3	95	43,0	47	32,6	13	11,8
nicht O.B.	26	29,9	11	20,4	52	47,7	126	57,0	97	67,4	97	88,2
Feten m. Malform. minor	0	0	2	3,7	23	21,7	55	24,9	43	29,9	60	54,6
Malform. minor - Schädel	0	0	0	0	21	19,3	43	19,5	35	24,3	42	38,2
Malform. minor - Sternum	0	0	0	0	0	0	3	1,4	3	2,1	5	4,5
Malform. minor - Wirbel- säule	0	0	1	1,8	2	1,8	0	0	5	3,5	7	6,4
1 - 2 O.Z. betr.	0	0	1	1,8	2	1,8	0	0	5	3,5	6	5,4
> 2 O.Z. betr.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0,9
Malform. minor - Extrem. vordere Extr. betr.	0	0	1	1,8	0	0	13	5,9	5	3,5	24	21,8
hintere Extr. betr.	0	0	1	1,8	0	0	13	5,9	4	2,8	24	21,8
	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0,7	0	0

Tabelle 27

C U M O R I T (mg/kg)
MALFORMATIONEN MAJOR IN DEN EINZELNEN KÖRPERREGIONEN

	0,0625	0,125	0,25	0,5	1,0	1,5	
	n	n	n	n	n	n	%
Anzahl der Feten	87	54	109	221	144	110	
O.B.	61	70,1	79,6	52,3	43,0	13	11,8
nicht O.B.	26	29,9	20,4	47,7	57,0	97	88,2
Feten mit							
Malform. major	1	1,1	0	0,9	8,1	42	38,2
Schädel	0	0	0	0	0	1	0,9
Rippen	0	0	0	0	0	0	0
Wirbelsäule	0	0	0	1	0,4	1	0,9
1 - 2 O.Z. betr.	0	0	0	1	0,4	1	0,9
> 2 O.Z. betr.	0	0	0	0	0	0	0
Schwanz	1	1,1	0	0	0	3	2,7
Becken	0	0	0	0	0	1	0,9
Extremitäten	0	0	0	0,9	7,7	40	36,4
vordere Extr. betr.	0	0	1	17	7,7	40	36,4
hintere Extr. betr.	0	0	0	0	0	7	6,4

Tabelle 28

C U M O R I T (mg/kg)

MALFORMATIONEN MINOR IM EINZELNEN

	0,0625 n	0,125 n	%	0,25 n	%	0,5 n	%	1,0 n	%	1,5 n	%
Anzahl der Feten nicht O.B. Feten mit	87 26	29,9 11	54	109 52	20,4	23,7	47,7	144 97	57,0	110 97	88,2
Malform. minor	0	0	2	23	3,7	21,7	55	43	29,9	60	54,6
Schädel	0	0	0	21	0	19,3	43	35	24,3	42	38,2
Os Zygomat. verw. eins.	0	0	0	6	0	5,5	19	19	13,2	13	11,8
Os Zygomat. verw. bds.	0	0	0	15	0	13,8	24	16	11,1	29	26,4
zusätzl. O.Z. über	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Os nasale *											
Sternum	0	0	0	0	0	0	3	3	2,1	5	4,5
> 2 O.Z. verwachsen	0	0	0	0	0	0	1	2	1,4	2	1,8
> 2 O.Z. verwachsen	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0,9
Sternum gespalten	0	0	0	0	0	0	2	1	0,7	2	1,8
Sternum irreg. verkn.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0,9
Wirbelsäule	0	0	1	2	1,8	1,8	0	5	3,5	7	6,4
1 - 2 O.Z. betr.	0	0	1	2	1,8	1,8	0	5	3,5	6	5,4
> 2 O.Z. betr.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0,9

* ist in der Summe der Feten mit Malformationen minor nicht enthalten.

Tabelle 29

C U M O R I T (mg/kg)
MALFORMATIONEN MAJOR IM EINZELNEN

	0,0625 n	0,125 n	%	0,25 n	%	0,5 n	%	1,0 n	%	1,5 n	%
Anzahl der Feten	87	54		109		221		144		110	
nicht O.B.	26	29,9		52		126		97		97	
Feten mit											
Malform. major	1	1,0	0	1	0,9	18	8,1	15	10,4	42	38,2
Schädel	0	0	0	0	0	0	0	1	0,7	1	0,9
Hirnschädel sehr rund	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Nase kurz	0	0	0	0	0	0	0	1	0,7	0	0
Unterlippe gespalten	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Gaumenspalte	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0,9
Schädeln. irreg. verw.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Os tympan. fehlt eins.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Os tympan. fehlt bds.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Rippen	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1 - 2 Rippen verw.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Rippe gegabelt	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Wirbelsäule	0	0	0	0	0	1	0,4	0	0	1	0,9
1 - 2 O.Z. betr.	0	0	0	0	0	1	0,4	0	0	1	0,9
> 2 O.Z. betr.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
irreg. O.Z.	0	0	0	0	0	1	0,4	0	0	1	0,9
ventrale O.Z. verschm.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
laterale O.Z. verschm.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

- 85 -

Tabelle 29

C U M O R I T (mg/kg)

MALFORMATIONEN MAJOR IM EINZELNEN

Fortsetzung:

	0,0625 n	0,125 n	0,25 n	0,5 n	1,0 n	1,5 n	%
Anzahl der Feten	87	54	109	221	144	110	
O.Z. lat./ventr. verschm.	0	0	0	0	0	0	0
laterale O.Z. gespalten	0	0	0	0	0	0	0
Kreuzbein regellos	0	0	0	0	0	0	0
Schwanz	1	1,1	0	0	4	2,8	2,7
Schwanz fehlt	0	0	0	0	0	0	0
Schwanz kurz	0	0	0	0	1	0,7	0
Schwanz geknickt	1	1,1	0	0	4	2,8	3
Becken	0	0	0	0	0	0	1
Os ischii geknickt	0	0	0	0	0	0	2,7
Os pubis geknickt	0	0	0	0	0	0	86
Os ilium m. Wirbel verw.	0	0	0	0	0	0	0,9
Extremitäten	0	0	0	0	0	0	0
vordere Extr. betr.	0	0	1	17	10	6,9	36,4
Scapula verbg. eins.	0	0	1	17	9	6,2	36,4
Scapula verbg. bds.	0	0	0	2	1	0,7	0,9
Proc. delt. fehlt eins./bds.	0	0	1	11	4	2,8	28,2
Humerus verbg. eins.	0	0	0	0	0	0	0
Humerus verbg. bds.	0	0	0	3	1,4	0,7	3,6
Radius - Ulna	0	0	0	4	4,1	2,1	18,2
verbg. eins.	0	0	0	7	1,8	2,1	5,4
Radius - Ulna	0	0	0	3,2	1	0,7	17,3
verbg. bds.							

Tabelle 29

C U M O R I T (mg/kg)

Fortsetzung:

MALFORMATIONEN MAJOR IM EINZELNEN

	0,0625 n	0,125 n	0,25 n	0,5 n	1,0 n	1,5 n	%
Anzahl der Feten	87	54	109	221	144	110	
Radius fehlt eins.	0	0	0	0	0	0	0
Radius fehlt bds.	0	0	0	0	0	0	0
Ulna fehlt eins./bds.	0	0	0	0	0	0	0
< 3 Metacarp. eins./bds.	0	0	0	0	0	0	0
Syndactylie eins./bds.	0	0	0	0	0	0	0
Oligodactylie eins./bds.*	0	0	0	0	0	0	0
irreg. Stellung der Vorderpfoten	0	0	0	5	2,3	1,4	12,7
hintere Extremit. betr.	0	0	0	0	0	0	87
Femur geknickt eins.	0	0	0	0	1	7	6,4
Femur geknickt bds.	0	0	0	0	0	1	0,9
Tibia fehlt eins./bds.	0	0	0	0	0	1	0,9
Tibia - Fibula geknickt eins.	0	0	0	0	1	0	0
Tibia - Fibula geknickt bds.	0	0	0	0	0	7	6,4
< 3 Metatarsalia eins./bds.	0	0	0	0	0	0	0
Oligodactylie eins./bds.*	0	0	0	0	0	0	0
irreg. Stellung der Hinterpfoten	0	0	0	0	0	1	0,9

* < 3 Phalangen vorhanden, ist in Gesamtsumme nicht enthalten.

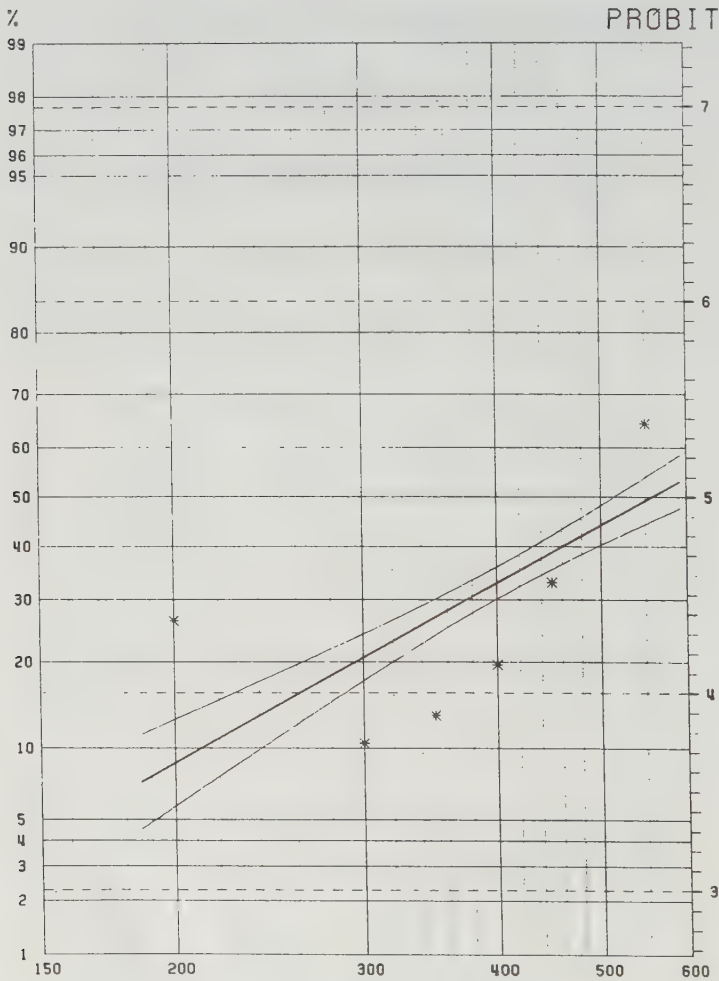


Abbildung 1:

Dosis-Wirkungskurve der Resorptionen (frühe, mittlere, späte) nach Applikation von Hydroxyharnstoff (mg/kg).

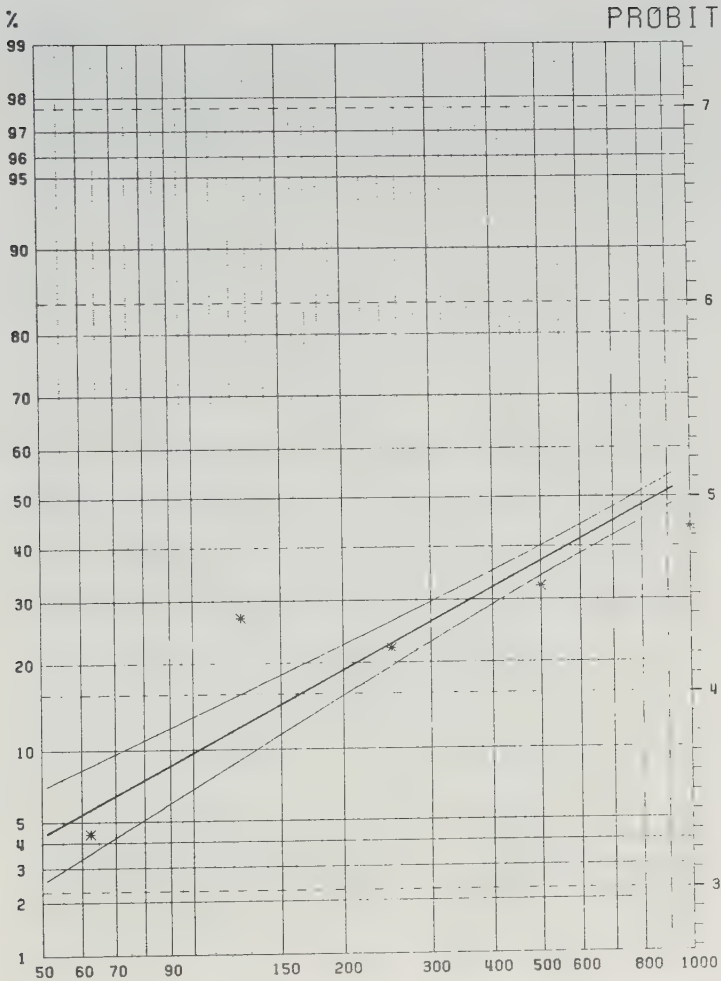


Abbildung 2:

Dosis-Wirkungskurve der Resorptionen (frühe, mittlere, späte) nach Applikation von CUMORIT (mg/kg). Die Werte auf der x Achse müssen mit dem Faktor 10^{-3} multipliziert werden; das heißt zum Beispiel: $50 \times 10^{-3} = 0,05$ mg/kg CUMORIT.

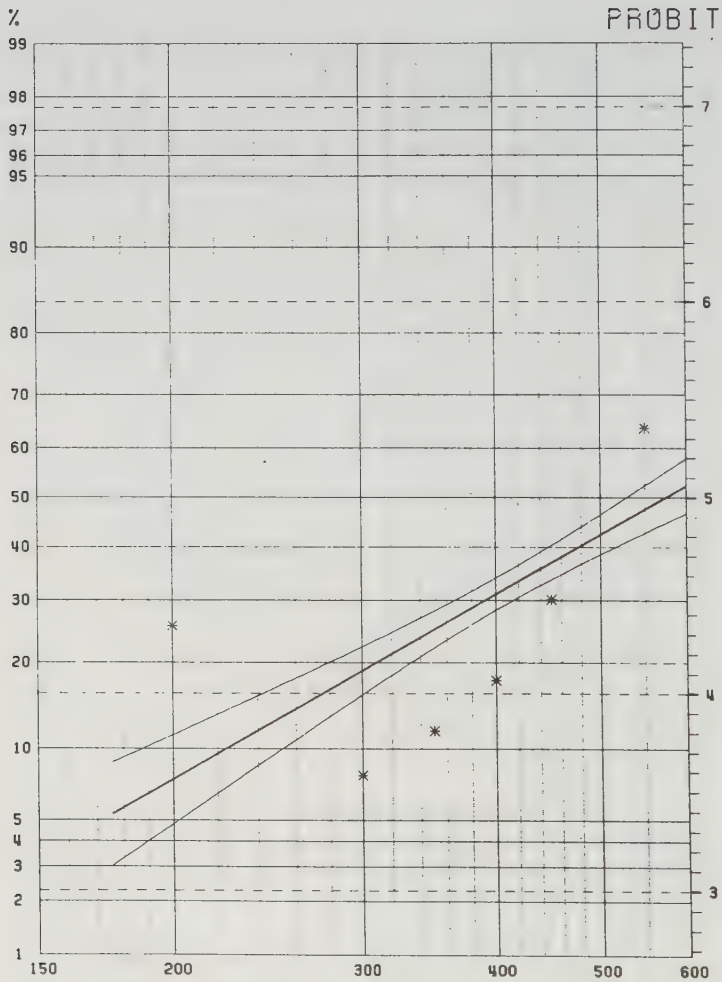


Abbildung 3:

Dosis-Wirkungskurve der Resorptionen (mittlere und späte) nach Applikation von Hydroxyharnstoff (mg/kg).

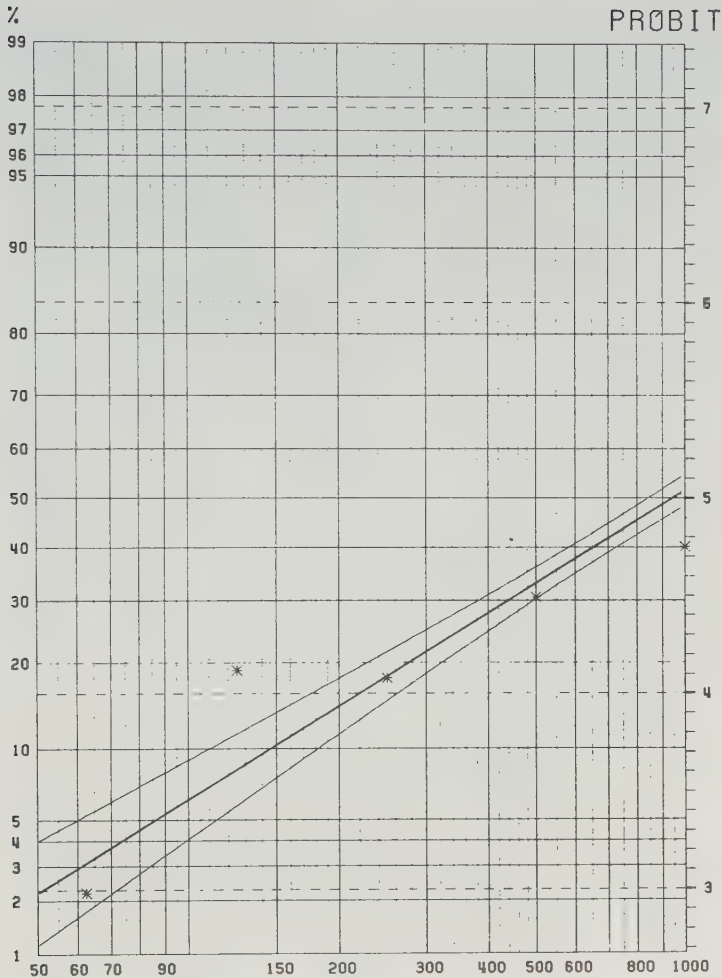


Abbildung 4:

Dosis-Wirkungskurve der Resorptionen (mittlere und späte) nach Applikation von CUMORIT (mg/kg). Die Werte auf der x Achse müssen mit dem Faktor 10^{-3} multipliziert werden; das heißt zum Beispiel: $50 \times 10^{-3} = 0,05$ mg/kg CUMORIT.

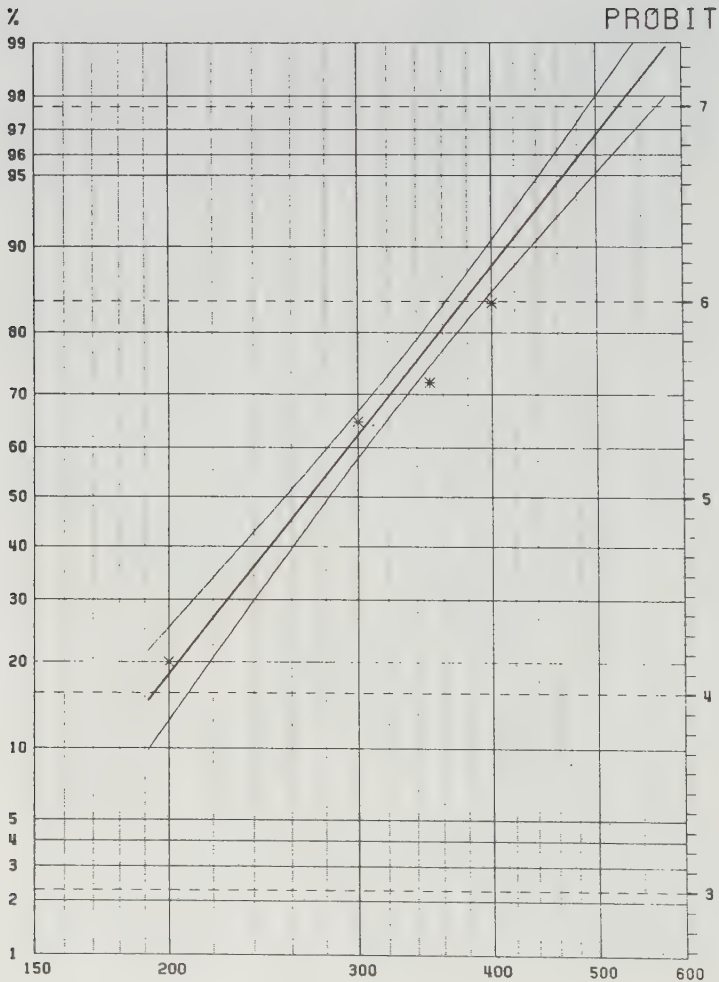


Abbildung 5:

Dosis-Wirkungskurve bei Feten mit Retardierungen nach Applikation von Hydroxyharnstoff (mg/kg).

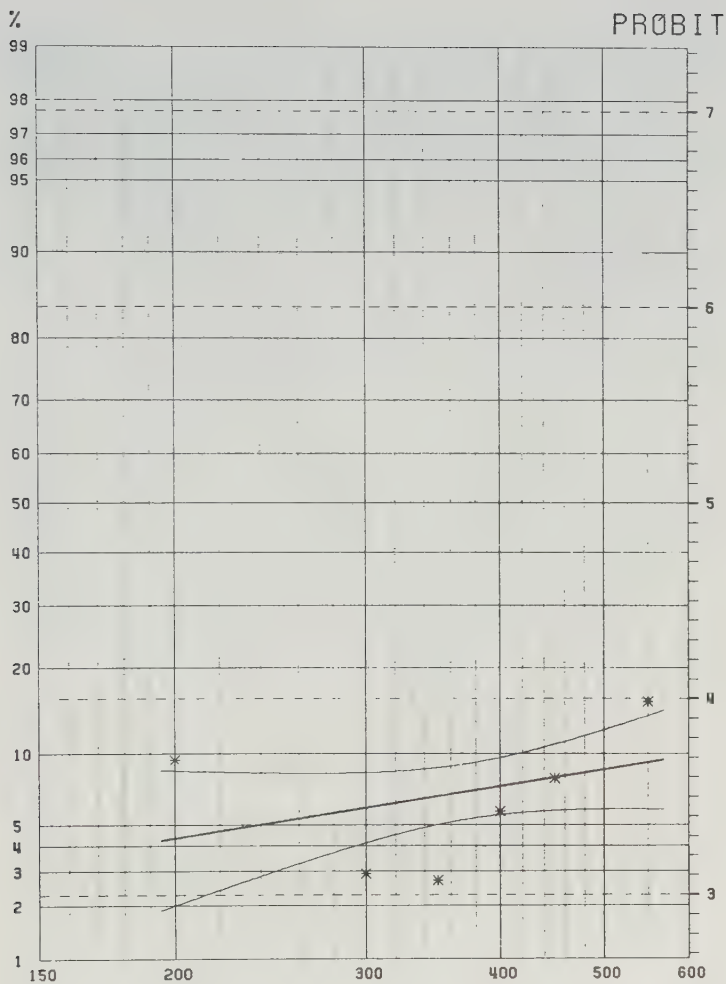


Abbildung 6:

Dosis-Wirkungskurve bei Feten mit Variationen nach Applikation von Hydroxyharnstoff (mg/kg).

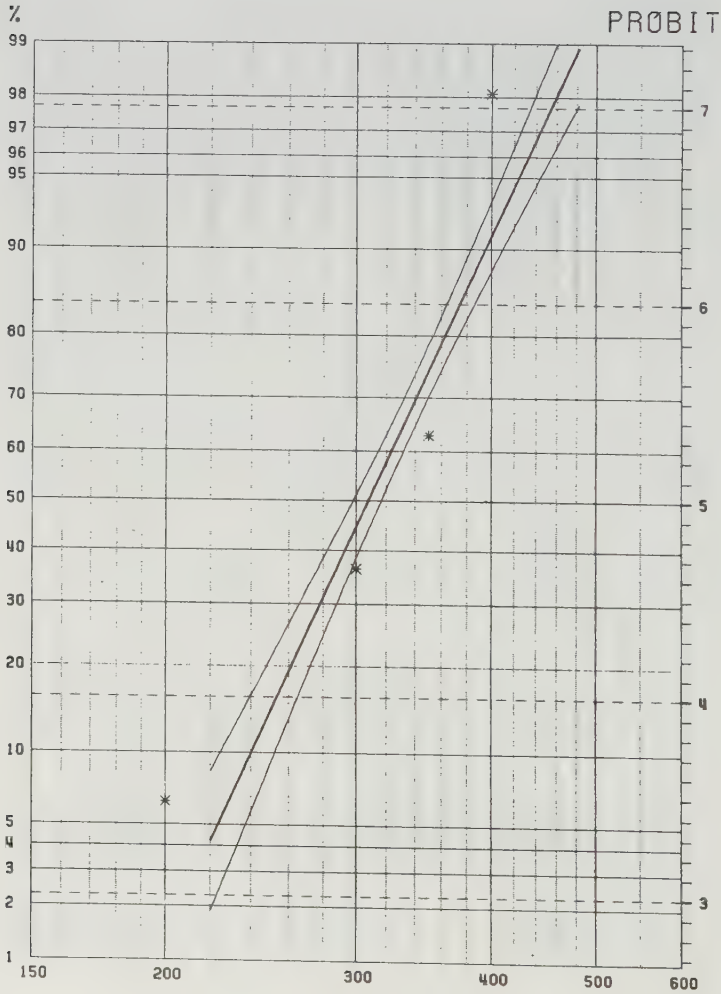


Abbildung 7:

Dosis-Wirkungskurve bei Feten mit Mißbildungen nach Applikation von Hydroxyharnstoff (mg/kg).

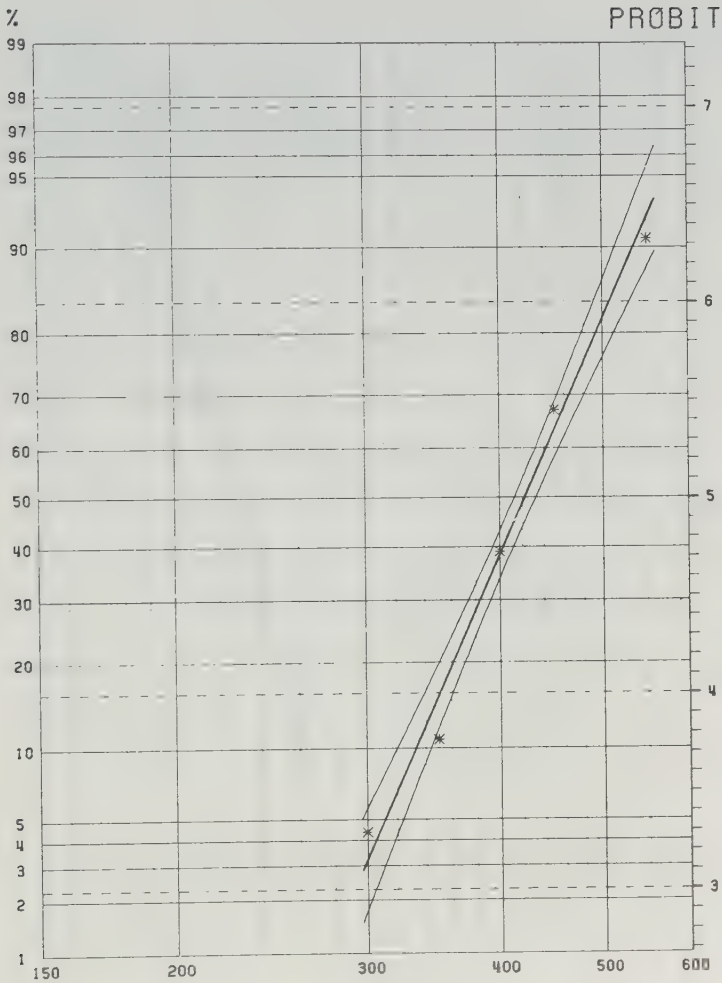


Abbildung 8:

Dosis-Wirkungskurve bei Feten mit mehr als drei leichteren Mißbildungen nach Applikation von H y d r o x y h a r n s t o f f (mg/kg).

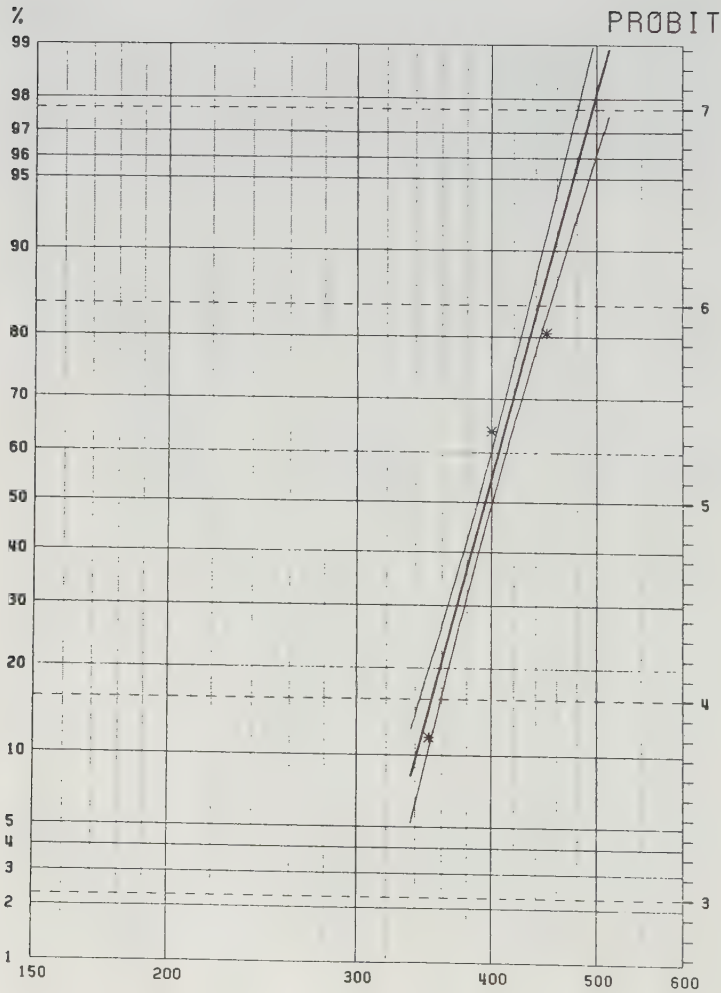


Abbildung 9:

Dosis-Wirkungskurve bei Feten mit mehr als drei schweren Mißbildungen nach Applikation von H y d r o x y h a r n s t o f f (mg/kg).

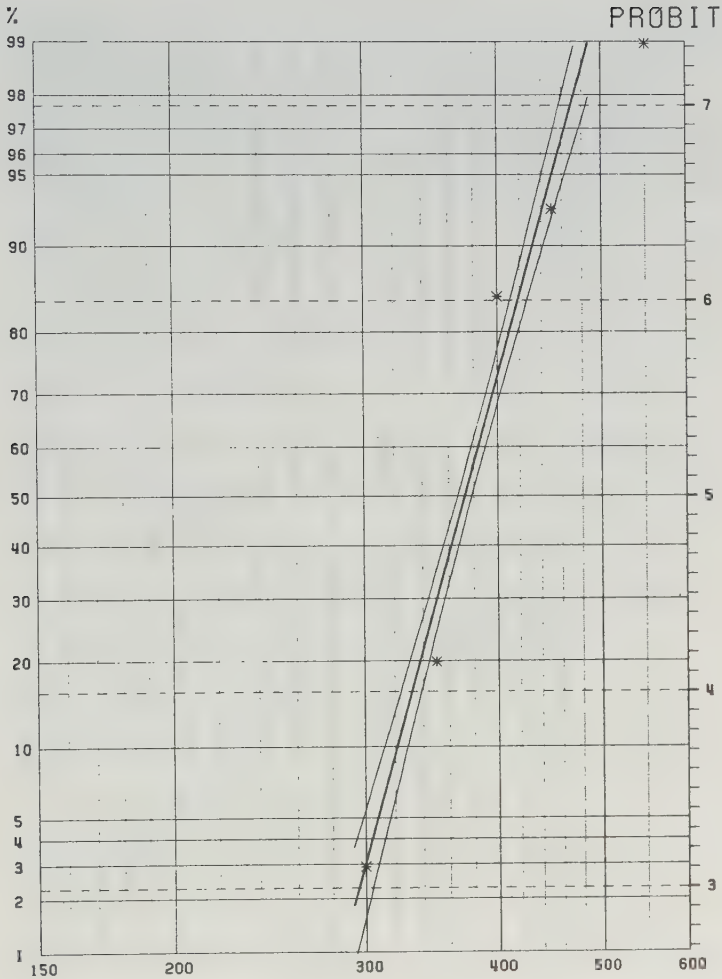


Abbildung 10:

Dosis-Wirkungskurve bei Feten, die sowohl leichtere als auch schwere Mißbildungen nach der Applikation von Hydroxyharnstoff (mg/kg) zeigten.

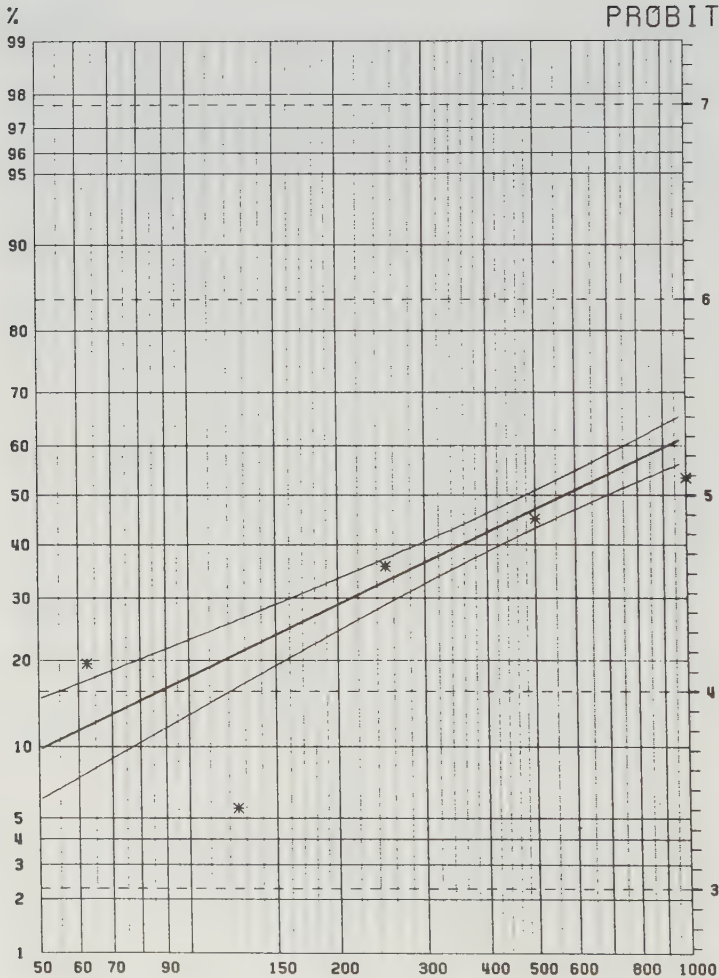


Abbildung 11:

Dosis-Wirkungskurve bei Feten mit Retardierungen nach Applikation von CUMORIT (mg/kg). Die Werte auf der x Achse müssen mit dem Faktor 10^{-3} multipliziert werden, das heißt zum Beispiel: $50 \times 10^{-3} = 0,05$ mg/kg CUMORIT.

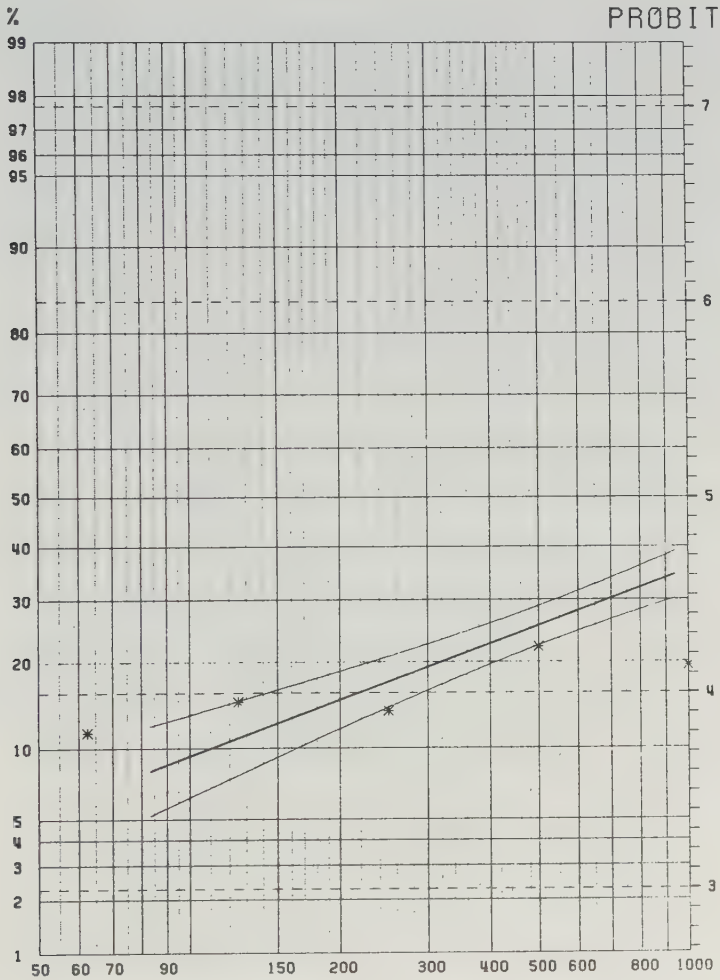


Abbildung 12:

Dosis-Wirkungskurve bei Feten mit Variationen nach Applikation von CUMORIT (mg/kg). Die Werte auf der x Achse müssen mit dem Faktor 10^{-3} multipliziert werden, das heißt zum Beispiel:
 $50 \times 10^{-3} = 0,05 \text{ mg/kg CUMORIT}$.

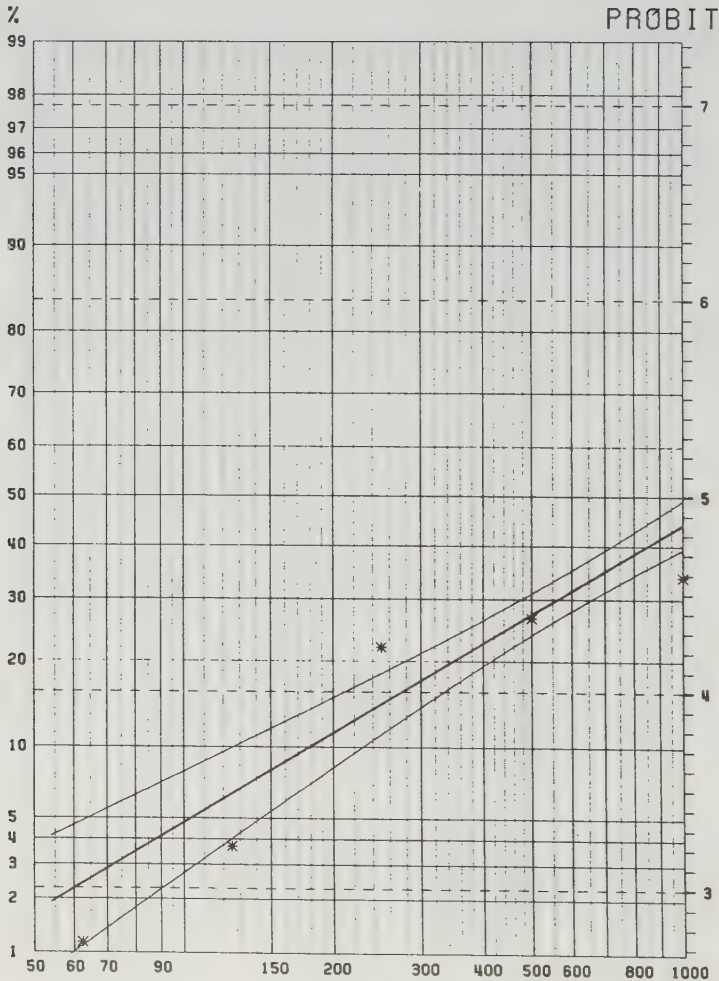


Abbildung 13:

Dosis-Wirkungskurve bei Feten mit Mißbildungen nach Applikation von CUMORIT (mg/kg). Die Werte auf der x Achse müssen mit dem Faktor 10^{-3} multipliziert werden, das heißt zum Beispiel: $50 \times 10^{-3} = 0,05 \text{ mg/kg CUMORIT}$.

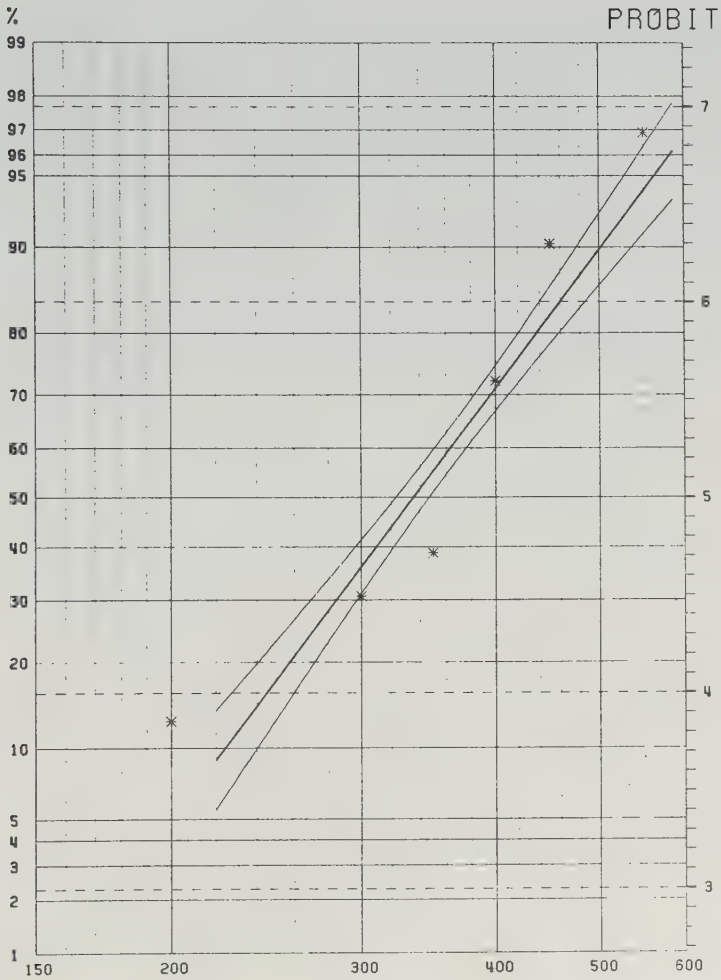


Abbildung 14:

Dosis-Wirkungskurve bei Feten mit Retardierungen am Schädel nach Applikation von Hydroxyharnstoff (mg/kg).

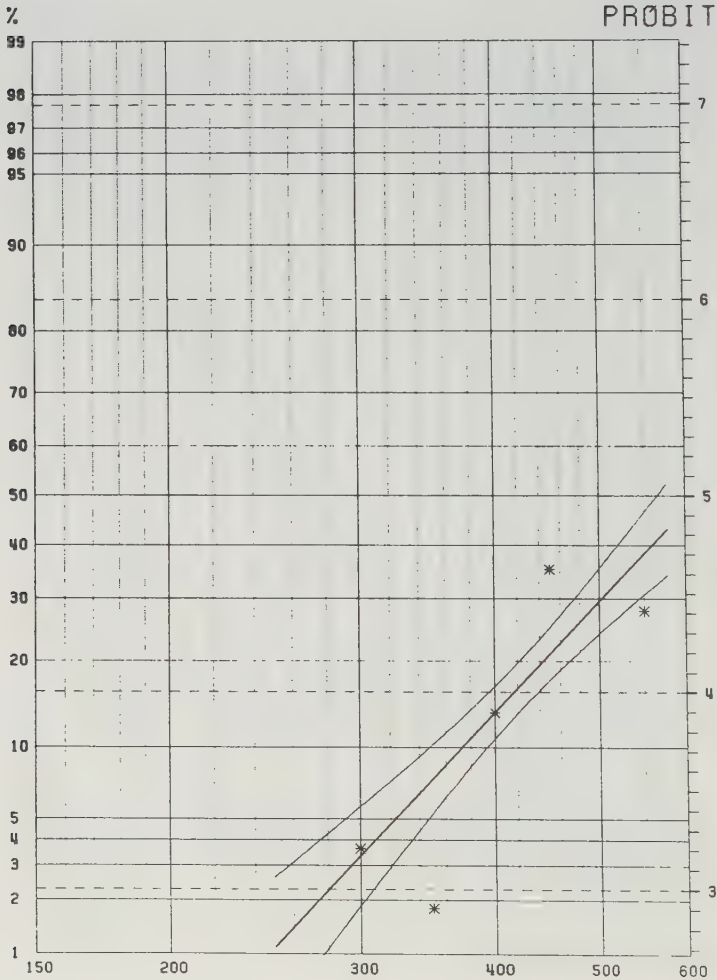


Abbildung 15:

Dosis-Wirkungskurve bei Feten mit Retardierungen an den Extremitäten nach Applikation von H y d r o x y h a r n s t o f f (mg/kg).

Lebenslauf

Am 27.04.1949 wurde ich als Tochter der Eheleute Rose und Karl Albrecht Tiemann in Cottbus geboren. 1950 zogen wir nach Berlin um.

Hier besuchte ich die Grundschule und auch die Oberschule, die ich mit der 10. Klasse abschloß.

1965 begann ich die Ausbildung als Krankenschwester, die ich 1969 mit dem Staatsexamen beendete.

Anschließend besuchte ich das Berlin-Kolleg, wo ich 1972 die Reifeprüfung ablegte.

Von 1972 bis 1979 studierte ich Medizin an der Freien Universität Berlin. Die Approbation als Ärztin erhielt ich im April 1980.

Seit 1979 war ich zunächst als studentische Hilfskraft und von 1980 bis 1981 als wissenschaftliche Mitarbeiterin am Institut für Toxikologie und Embryonalpharmakologie der Freien Universität Berlin tätig.

